

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NACIONAL

# **Para el tratamiento con potenciadores y moduladores del Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística**

**CONETEC**



Ministerio de Salud  
Argentina

Guía de Práctica Clínica Nacional

**Para el tratamiento con  
potenciadores y moduladores  
del Regulador de la  
Conductancia Transmembrana  
de la Fibrosis Quística**

**CONETEC**



Ministerio de Salud  
Argentina

## AUTORIDADES

### **Presidente de la Nación**

Dra. Alberto Fernández

### **Ministra de Salud de la Nación**

Dra. Carla Vizzotti

### **Secretaría de Acceso a la Salud**

Dra. Sandra Tirado

### **Secretario de Calidad en Salud**

Dr. Alejandro Collia

### **Subsecretaría de Medicamentos e Información Estratégica**

Dra. Natalia Grinblat

### **Subsecretario de Calidad, Regulación y Fiscalización**

Dr. Claudio Ortiz

### **Director ejecutivo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica**

Farm. Manuel Donato

### **Director Nacional de Medicamentos y Tecnología Sanitaria**

Dr. Emiliano Melero

### **Directora Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria**

Dra. Teresita Ithurburu

### **Directora de Medicamentos Especiales y Alto Precio**

Dra. Natalia Messina

### **Director de Mejoramiento de la Calidad y Seguridad del Paciente**

Dr. Mariano Lerena

## **EQUIPO ELABORADOR**

### **COORDINACIÓN GENERAL**

Farm. Manuel Donato, Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC).

### **COORDINACIÓN METODOLÓGICA**

Dr. Fernando Tortosa, CONETEC.

### **REVISIÓN METODOLÓGICA**

Dra. Verónica Sanguine, Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica (PNGCAM).

Dra. Débora Lev, PNGCAM.

Dr. Agustín Bengolea, PNGCAM.

Lic. Giselle Balaciano, PNGCAM.

### **REDACCIÓN**

Farm. Manuel Donato y Dr. Fernando Tortosa, CONETEC. Dra. Romina Armando y Dra. Fernanda Ledesma, Programa de Enfermedades Poco Frecuentes en la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio.

### **INTEGRANTES DEL PANEL DE EXPERTOS**

Se convocó a los profesionales médicos representantes del Consejo Asesor Para el Abordaje de Fibrosis Quística (CAPAFIQ). De esta manera, se conformó un panel de expertos con 14 (catorce) miembros representantes de sociedades científicas e instituciones:

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Dra. Gladys Kahl.

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Dra. Laura Elizabeth Osken.

Asociación de Profesionales de la Fibrosis Quística, Dra. Lina Abram.

Asociación de Profesionales de la Fibrosis Quística, Dra. Silvina Lubovich.

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Dr. Alejandro Teper.

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Dra. Viviana Rodriguez.

Hospital De Niños Sor María Ludovica, Dr. Fernando Renteria.

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Dr. Claudio Castaños.

Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo, Dr. Jorge Luis Herrera.

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Dra. Silvina Smith.

Hospital Interzonal General de Agudos Prof. Dr. Rodolfo Rossi, Dr. Ezequiel Baran.

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Dra. Alejandra Berta González.

Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Dr. Andrés Tolli.

Sociedad Argentina de Pediatría, Gisela Martinchuk.

Todos los integrantes del panel han sido formalmente designados como representantes ante la CAPAFIQ para el Programa de Enfermedades Poco Frecuentes en la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio del Ministerio de Salud de la Nación. Todos los expertos dieron su aval al documento y presentaron los formularios de declaración de conflicto de interés correspondientes.

### **REVISORES EXTERNOS**

Dr. Santiago Manuel Vidaurreta, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno.

Dr. Sergio Edgardo Benítez, Hospital Zonal de Bariloche Dr. Ramón Carrillo.

### **DISEÑO**

Facundo Gingarelli

# TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	P. 6
OBJETIVO .....	P. 6
POBLACIÓN DESTINATARIA .....	P. 6
USUARIOS POTENCIALES .....	P. 6
METODOLOGÍA .....	P. 7
RECOMENDACIONES .....	P. 8
CONFLICTOS DE INTERÉS .....	P. 9
DISEMINACIÓN E IMPLEMENTACIÓN .....	P. 9
ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA .....	P. 9
RESULTADOS .....	P. 10
Recomendación 1 .....	P. 10
Recomendación 2 .....	P. 12
Recomendación 3 .....	P. 14
Recomendación 4 .....	P. 16
Recomendación 5 .....	P. 18
Recomendación 6 .....	P. 20
Recomendación 7 .....	P. 21
Recomendación 8 .....	P. 24
Recomendación 9 .....	P. 26
ANEXOS .....	P. 27
ANEXO 1 - Epidemiología e importancia sanitaria del problema.....	P. 28
ANEXO 2 - Herramientas para la correcta utilización de los fármacos .....	P. 29
ANEXO 3 - Herramientas prácticas de implementación de esta guía .....	P. 31
ANEXO 4 - Búsqueda de evidencia, priorización de desenlaces y Tablas SoF .....	P. 38
ANEXO 5 - Preguntas Clínicas, Marco EtD y Resumen de Evidencia .....	P. 59
REFERENCIAS .....	P. 68

## ABREVIATURAS

**AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation

**AMSTAR:** Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas, del inglés "Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews"

**CAPAFiQ:** Consejo Asesor Para el Abordaje de Fibrosis Quística

**CONETEC:** Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica

**CFTR:** Proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, del inglés "Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator"

**EtD:** Marco Evidencia a la Decisión, del inglés "Evidence to Decision"

**FQ:** Fibrosis quística

**GPC:** Guía de Práctica Clínica

**GRADE:** Calificación de Recomendaciones Valoración, Desarrollo y Evaluación, del inglés "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation")

**IC95%:** Intervalo de confianza del 95%

**PICO:** Población/Intervención/Comparador/Outcome o Resultado

**ReNaFQ:** Registro Nacional de Fibrosis Quística

**SoF:** Tabla de resumen de hallazgos, del inglés "Summary of Findings"

## DEFINICIONES

**Marco de la Evidencia a la Decisión:** Herramienta que tiene por objetivo facilitar el proceso de traspaso de la evidencia a las recomendaciones. Dicha herramienta provee una estructura que permite exponer y analizar toda la evidencia relevante en relación a una pregunta determinada, con el fin de definir la dirección y la fuerza de la recomendación.

**Perfil de evidencia:** El perfil de evidencia GRADE contiene información detallada sobre la graduación de la calidad de la evidencia y el resumen de los resultados de cada desenlace.

**Tabla de resumen de la evidencia:** Esta tabla provee el resumen de los resultados para uno de los desenlaces incluidos y la graduación de la calidad de la evidencia, presentado de forma rápida y accesible. A diferencia del perfil de evidencia, no contiene detalles sobre los criterios utilizados para graduar la calidad de la evidencia.

**Guía de Práctica Clínica:** Una GPC es un "conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales y a las personas en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, seleccionando las opciones diagnósticas y/o terapéuticas más adecuadas en el abordaje de un problema de salud o una condición clínica específica"

**Guía de Práctica Clínica GRADE:** Guía de Práctica Clínica que haya sido desarrollada con la metodología GRADE cuyos perfiles de evidencia se encuentren disponibles y accesibles.

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica y progresiva, de origen genético, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR su sigla del inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). El CFTR actúa fundamentalmente como un canal de cloro dependiente de adenosín monofosfato cíclico (AMP) cíclico. Se localiza en la superficie apical de las células epiteliales de diferentes órganos tales como pulmón, páncreas, intestino y otros. La disfunción de esta proteína tiene como consecuencia una deshidratación de las secreciones normales y fisiológicas de estos órganos (mucosidad broncopulmonar, jugos enzimáticos en el páncreas) provocando espesamiento de las mismas y obstrucción de sus espacios, lo que genera las manifestaciones de la enfermedad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, etc.).<sup>1,2</sup>

Se caracteriza por ser una enfermedad multisistémica y progresiva, que se puede presentar bajo diferentes formas clínicas, algunas de ellas estrechamente relacionadas con la edad de la persona. La afectación pulmonar es la primera causa de morbilidad y mortalidad en las personas con FQ, mientras que otras manifestaciones relevantes que también son causantes de la morbimortalidad pueden ser la diabetes o la enfermedad hepática. Los síntomas y signos de presentación habituales incluyen infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática y niveles elevados de cloruro en el sudor.<sup>1</sup> La Fundación de Fibrosis Quística de los Estados Unidos estimó para las personas con FQ nacidas en 2021 una mediana de sobrevida de 65,6 años (IC95%: 59,2 a 71,1 años), mientras para los años 2008 a 2013 el Registro Europeo de personas de la Sociedad de Fibrosis Quística registró un número total de muertes de 1.754 (3,97%) en 27 países.<sup>3-5</sup>

Según datos aportados por Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias dependiente de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Malbrán en el Registro Nacional de Fibrosis Quística (ReNaFQ), Argentina cuenta con un seguimiento histórico de 1.665 personas con FQ registradas.<sup>6</sup> El 59,9% del total de los casos registrados obtuvieron su diagnóstico antes de los 6 meses de edad, donde en el año 2023 se registraron 23 nuevos casos a la fecha. El 37,3% y 28,95% de los registrados poseen una mutación heterocigota y homocigota para F508del, respectivamente, y 40 nuevas personas recibieron en 2023 alguno de los moduladores que distribuye la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio del Ministerio de Salud de la Nación.<sup>6</sup>

Si bien no existe una cura para la FQ, el tratamiento temprano y agresivo puede aliviar los síntomas, reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.<sup>1</sup> En la actualidad existen fármacos que se basan en corregir las anormalidades estructurales y funcionales del gen que codifica CFTR. Entre los compuestos que se utilizan destacan los potenciadores y moduladores del CFTR, que son capaces de corregir el defecto básico de la FQ.<sup>1,5</sup>

## OBJETIVO

Ofrecer recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento con potenciadores y moduladores del CFTR en personas con FQ.

## POBLACIÓN DESTINATARIA

Personas con diagnóstico de FQ y tipificación de su mutación que tenga indicación para el tratamiento con moduladores y potenciadores del CFTR.

## USUARIOS POTENCIALES

Esta guía está destinada a médicos especialistas en neumonología, pediatría y medicina interna. También se dirige a otros profesionales de la salud, como farmacéuticos, enfermeros, fisioterapeutas y nutricionistas, que participan en el cuidado integral de personas con FQ. Además, es una herramienta valiosa para investigadores y académicos interesados en enfermedades poco frecuentes, así como para tomadores de decisión de los diferentes subsistemas de salud, tanto del ámbito público como privado. Las organizaciones no gubernamentales y asociaciones de pacientes relacionadas con enfermedades poco frecuentes también pueden considerarse usuarios de esta guía, ya que facilita la comprensión y abogacía en nombre de los pacientes, que son la población objetivo.

## METODOLOGÍA

La presente Guía se realizó siguiendo los estándares metodológicos de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC), del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica y del grupo GRADE (ver ANEXO 4 y 5).<sup>7-9</sup> El equipo elaborador de la presente guía fue conformado por un grupo de investigadores interdisciplinario del Ministerio de Salud de la Nación que incluyó: expertos en metodología de la CONETEC y GRADE, la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio y del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, junto a expertos temáticos del Consejo Asesor Para el Abordaje de Fibrosis Quística (CAPAFiQ).

Para la elaboración de la “Guía de Práctica Clínica Nacional para el Tratamiento con Potenciadores y Moduladores del Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística”, se tomaron las preguntas de investigación desarrolladas en el informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°18 CONETEC publicado en agosto de 2022. La CONETEC define sus preguntas tomando en cuenta la perspectiva de los pacientes y cuidadores, Ministerio de Salud Nacional, investigadores independientes, sociedades de profesionales, financiadores de todo el sistema sanitario argentino. Para más información sobre la CONETEC y su metodología consultar su página web (Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>).

Los criterios de búsqueda, priorización de desenlaces y la clasificación de la certeza de la evidencia incluida según la metodología desarrollada por el grupo GRADE la puede observar en el este documento sobre el “ANEXO 4 - Búsqueda de evidencia, priorización de desenlaces y Tablas SoF”. Respecto al documento desarrollado por la CONETEC, se realizó una revisión sistemática de nuevo, buscando y seleccionando estudios relevantes según los criterios predefinidos, de los cuales se extrajo la información priorizada. A continuación, se llevó a cabo un metaanálisis en red de los tratamientos identificados. Finalmente, empleando la metodología GRADE se evaluó la calidad de la evidencia y se redactaron las recomendaciones, sometiendo el borrador a una revisión exhaustiva por parte de expertos temáticos de la CAPAFiQ y revisores externos.

## RECOMENDACIONES

**Tabla 1. Resumen de Recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación sobre el uso de medicamentos en FQ.**

Nº	Recomendación	Dirección	Fuerza	Certeza
<b>1</b>	En personas con FQ mayores a 6 años de edad con mutaciones clase III en CFTR con función residual, se recomienda USAR ivacaftor sumado al mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo.	A favor	Fuerte	MUY BAJA
<b>2</b>	En personas con FQ mayores a 6 años de edad con mutaciones clase IV en CFTR (R117H) con función residual, se recomienda USAR ivacaftor sumado al mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo.	A favor	Fuerte	MUY BAJA
<b>3</b>	En personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR, se sugiere USAR lumacaftor más ivacaftor sumado al mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo.	A favor	Condisional	BAJA
<b>4</b>	En personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR, se sugiere USAR lumacaftor más ivacaftor sumado el mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo.	A favor	Condisional	MODERADA
<b>5</b>	En personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR con función residual, se sugiere USAR tezacaftor más ivacaftor sumado el mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo.	A favor	Condisional	BAJA
<b>6</b>	En personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones de Clase I, III y IV en CFTR, se recomienda NO USAR tezacaftor más ivacaftor.	En contra	Fuerte	MUY BAJA
<b>7</b>	En personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR, se sugiere USAR elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor sumado el mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo.	A favor	Condisional	MUY BAJA
<b>8</b>	En personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR, se recomienda USAR elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor sumado el mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo.	A favor	Fuerte	ALTA
<b>9</b>	En personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para las mutaciones de Clase I, III y IV, se recomienda NO USAR elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor.	En contra	Fuerte	BAJA

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

La totalidad de los participantes de esta guía declararon no tener potenciales conflictos de interés con el contenido de la presente guía en la actualidad.

## **DISEMINACIÓN E IMPLEMENTACIÓN**

Plataformas Digitales: Esta guía estará disponible en la página web oficial de la entidad de salud nacional, así como en sitios web de asociaciones médicas relacionadas.

Jornadas de Capacitación: Se llevarán a cabo jornadas de capacitación y talleres para profesionales de la salud para garantizar la correcta implementación de las recomendaciones.

## **ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA**

Se recomienda que esta guía sea revisada y actualizada cada 3 años o antes si surge evidencia nueva que pueda cambiar las recomendaciones actuales.

# RESULTADOS

## RECOMENDACIÓN 1

*En personas con FQ mayores a 6 años de edad con mutaciones clase III en CFTR con función residual, se recomienda USAR ivacaftor sumado al mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo. (Recomendación fuerte, Certeza MUY BAJA)*

**Justificación:** El panel dio mayor importancia a la mejora observada en el VEF1 con moderada certeza, que a las incertidumbres sobre la calidad de vida. Es crucial destacar que, para esta población específica, no existen alternativas farmacológicas disponibles. Se anticipa que, a largo plazo, la utilización de ivacaftor podría ofrecer beneficios significativos en comparación con la abstención de un tratamiento farmacológico, ya que los beneficios potenciales parecen superar ampliamente los riesgos, según la evidencia disponible. Las personas con FQ enfrentan una calidad de vida deteriorada y una creciente morbimortalidad. Por lo tanto, se considera que esta intervención podría ser fundamental para retrasar la manifestación de tales complicaciones.

## PREGUNTA PICO

¿Debería usarse ivacaftor en personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones clase III en CFTR?

**Población:** personas con FQ mayores de 6 años de edad y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.

## BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

El efecto de ivacaftor en personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones clase III en CFTR fue evaluado en 8 estudios que incluyeron 830 personas, en los que ivacaftor se comparó con el mejor estándar de cuidado o placebo.

**Calidad de vida (dominio respiratorio):** El efecto del ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el dominio respiratorio de la calidad de vida (CFQ-R) en personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones clase III en CFTR, fue valorado en 2 ECA (N = 151) con un seguimiento de 12 y 24 semanas. El valor medio de CFQ-R obtenido en los tratados con ivacaftor fue 8,4 puntos superior (entre 2,2 y 14,7 puntos más) respecto a placebo. El efecto de ivacaftor sobre la calidad de vida es muy incierto por riesgo de sesgo e imprecisión muy severa (Certeza muy baja  $\oplus\ominus\ominus$ ).

**Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal:** El efecto del ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el cambio en el VEF1 con respecto al basal con media de seguimiento 48 semanas en personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones clase III en CFTR, fue valorado en 1 ECA (N = 69). El valor medio del FEV1 medio ajustado (% de cambio) fue un 5% superior (0,24% inferior a 10,24% superior) en el grupo de ivacaftor. Ivacaftor, podría aumentar el VEF1 medido como % del cambio respecto al valor basal. La certeza es moderada  $\oplus\oplus\ominus$  por riesgo de sesgo.

**Eventos adversos serios:** El efecto del ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre los eventos adversos (media de seguimiento 48 semanas) en personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones clase III en CFTR, fue valorado en 1 ECA (N = 69). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en el grupo de placebo fueron: exacerbación pulmonar y tos. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en el grupo de ivacaftor fueron: exacerbación pulmonar, tos, dolor de cabeza, congestión nasal, dolor orofaríngeo, diarrea y aumento del esputo. Existe incertidumbre en el efecto del tratamiento con ivacaftor sobre los eventos adversos serios. La certeza es muy baja  $\oplus\ominus\ominus$  por riesgo de sesgo e imprecisión muy severa.

A pesar de que la diferencia observada es pequeña (con un beneficio modestamente demostrado), es probable que el uso temprano del tratamiento prevenga el desarrollo de enfermedades pulmonares crónicas, como las bronquiectasias. Además, existe la posibilidad de que cierto grupo de personas pueda revertir la hipertensión pulmonar intersticial. Algunos miembros del panel creen firmemente que el balance de efectos se inclina favorablemente hacia una mejora importante en la función respiratoria y en la calidad de vida de las personas. En contraste, otros expertos en el panel sostienen que un incremento de 5 puntos en el VEF1 representa una magnitud grande de beneficio.

En general, se considera que los posibles eventos adversos asociados a este tratamiento son triviales o de baja frecuencia. Es relevante mencionar que, para personas de 6 años o más con FQ, un aumento de 5 puntos en el VEF1 es visto como un beneficio grande. Cabe destacar que a esta edad, la mayoría de las personas aún mantienen una función pulmonar normal. Por ello, es esencial considerar la tasa de deterioro de la función pulmonar, ya que la FQ es una enfermedad progresiva, y se ha demostrado que la función pulmonar tiende a declinar con el paso del tiempo. Además, es crucial considerar que, en Argentina, la cantidad de personas con esta mutación específica es limitada.

## **ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS**

Teniendo en cuenta la experiencia de los miembros del panel, consideran que la administración oral, potenciales beneficios y riesgo pequeño de eventos adversos hacen que esta intervención sea probablemente aceptada.

## **BARRERAS Y FACILITADORES PARA SU IMPLEMENTACIÓN:**

### **POLÍTICAS DE COBERTURA**

En Argentina existe la Ley 27.552 de lucha contra la FQ, que establece el régimen legal de protección, atención de salud, trabajo, educación, rehabilitación, seguridad social y prevención, para que las personas con FQ alcancen su desarrollo e inclusión social, económica y cultural. Su decreto reglamentario N°884/2020, incorpora la FQ como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) del Ministerio de Salud de la Nación. Actualmente, el EPF brinda cobertura para este tratamiento en la indicación evaluada para todo el territorio nacional bajo una serie de requisitos.

### **COSTOS ASOCIADOS**

La mayoría de los miembros del panel coincidieron en que la inclusión de ivacaftor conlleva un aumento moderado a significativo en los gastos en salud. Sin embargo, subrayan que esta incorporación podría compensar al evitar costos directos e indirectos del abordaje de la patología. Esto se debería a su potencial efecto en la reducción de hospitalizaciones y exacerbaciones, así como en la disminución del uso de antibióticos y, consecuentemente, de la resistencia antimicrobiana. Es importante destacar que la población objetivo para este tratamiento es limitada, representando menos del 4% (personas de clase III), por lo que no generaría un gasto desmesurado.

### **EQUIDAD**

El tratamiento con ivacaftor ofrece beneficios considerables en la mejora de la calidad de vida y la función pulmonar, superando al cuidado estándar óptimo. El panel visualizó un mayor impacto en términos de equidad, ya que asegura que todos los personas tendrían acceso a un nivel de atención de alta calidad, no solo aquellos cercanos a un centro especializado en FQ. Tres miembros del panel destacaron que "la verdadera equidad se refleja cuando todos las personas con esta mutación pueden acceder al tratamiento adecuado". En relación con un comparador no activo, el efecto de ivacaftor sería probablemente positivo. Es relevante señalar que a menudo no se alcanza el estándar de cuidado deseado en nuestro país y que muchas personas, incluidos aquellos con seguros de salud o vinculados a obras sociales, enfrentan desafíos para obtener la medicación. Además, se detecta una adherencia terapéutica baja en algunos casos. No obstante, es importante tener en cuenta que la cantidad de personas con esta mutación específica es limitada.

## RECOMENDACIÓN 2

*En personas con FQ mayores a 6 años de edad con mutaciones clase IV en CFTR (R117H) con función residual, se recomienda USAR ivacaftor sumado al mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo. (Recomendación fuerte, Certeza MUY BAJA)*

**Justificación:** La justificación subyace en la ponderación del panel, que dio mayor relevancia a los beneficios potenciales en el VEF1, en comparación con la incertidumbre existente sobre el impacto en la calidad de vida. En este grupo particular de pacientes, no existen otras opciones farmacológicas disponibles. Se anticipa que, a largo plazo, el uso de ivacaftor, en contraste con la abstención de un tratamiento farmacológico, podría tener beneficios que sobrepasan significativamente los riesgos, según la evidencia recopilada. Dada la calidad de vida deteriorada y la elevada morbimortalidad progresiva en personas con FQ, se espera que esta intervención pueda posponer el surgimiento de dichas complicaciones.

### PREGUNTA PICO

*¿Debería usarse ivacaftor en personas con FQ mayores a 6 años de edad con mutaciones clase IV en CFTR?*

**Población:** personas con FQ en mayores a 6 años de edad con una mutación (clase IV) en CFTR: R117H

### BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

El efecto de ivacaftor en personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones clase IV en CFTR fue evaluado en 1 estudio que incluyeron 69 personas, en los que ivacaftor se comparó con el mejor estándar de cuidado o placebo.

**Calidad de vida (dominio respiratorio):** El efecto del ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el dominio respiratorio de la calidad de vida (CFQ-R) en personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutación (clase IV) en CFTR: R117H, fue valorado en 1 ECA (N = 69). El seguimiento en los estudios fue de 24 semanas. El valor medio de CFQ-R en los tratados fue 8,4 puntos superior (entre 2,17 y 14,61 puntos más) en el grupo tratado con ivacaftor respecto a placebo. El 18,6% más (entre 0,9% más y 28,4% más) de las personas tratadas logró una diferencia de 4 puntos o más en el CFQ-R en relación con placebo. Existe incertidumbre en el efecto del tratamiento con ivacaftor, donde la certeza fue muy baja (⊕○○○) por riesgo de sesgo e imprecisión muy severa.

**Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal:** El efecto del ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el cambio en el VEF1 con respecto al basal en personas con FQ mayores de 6 años de edad con una mutación (clase IV) en CFTR: R117H, fue valorado en 1 ECA (N = 69) con una media de seguimiento 48 semanas. El cambio en el VEF1 en relación con el basal fue del 5,0% (-0,24% a 10,31%) superior en el grupo ivacaftor en relación con el grupo placebo. Ivacaftor, podría aumentar el VEF1 medido como % de cambio o puntos porcentuales (pp) respecto al valor basal. La certeza es baja ⊕⊕○○ por riesgo de sesgo e imprecisión.

A pesar de que la evidencia encontrada no lo respalda de manera concluyente, el panel, basándose en su experiencia y práctica clínica, considera que el balance entre beneficios y riesgos asociados con el uso de ivacaftor es favorable. Esta percepción se apoya en observaciones de mejoras en la calidad de vida, la función pulmonar y el estado nutricional de los pacientes tras la administración del tratamiento.

### ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS

Teniendo en cuenta la experiencia de los miembros del panel, consideran que la administración oral, potenciales beneficios y riesgo pequeño de eventos adversos hacen que esta intervención sea probablemente aceptada.

## **BARRERAS Y FACILITADORES PARA SU IMPLEMENTACIÓN**

### **POLÍTICAS DE COBERTURA**

En Argentina existe la Ley 27.552 de lucha contra la FQ, que establece el régimen legal de protección, atención de salud, trabajo, educación, rehabilitación, seguridad social y prevención, para que las personas con FQ alcancen su desarrollo e inclusión social, económica y cultural. Su decreto reglamentario N°884/2020, incorpora la FQ como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) del Ministerio de Salud de la Nación. Actualmente, el EPF brinda cobertura para este tratamiento en la indicación evaluada para todo el territorio nacional bajo una serie de requisitos.

### **COSTOS ASOCIADOS**

La mayoría del panel coincide en que el impacto económico de la terapia con ivacaftor no sería considerable, o que el mismo sería moderado, si entendemos que la misma está limitada en su indicación a un grupo muy reducido de personas y que al utilizar un tratamiento que logra disminuir las hospitalizaciones, concluyen se vería compensado su alto costo.

### **EQUIDAD**

A pesar de la incertidumbre en la evidencia, el panel considera que el ivacaftor ofrece beneficios notables en calidad de vida y función pulmonar frente al cuidado estándar. Se ve un potencial en el fármaco para mejorar la equidad en el acceso al tratamiento de la FQ, garantizando una atención de calidad a todos, no solo a quienes viven cerca de un centro especializado.

## RECOMENDACIÓN 3

*En personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR, se sugiere USAR lumacaftor más ivacaftor sumado al mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo. (Recomendación condicional, Certeza BAJA)*

**Justificación:** Dentro del contexto de tratamientos para la FQ, el tratamiento de primera línea preferido es la combinación de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, seguido en preferencia por tezacaftor + ivacaftor. No obstante, en situaciones donde surjan desafíos logísticos, como faltantes, o si las personas presentan contraindicaciones o experimentan eventos adversos que obliguen a la discontinuación de los medicamentos de preferencia, se propone considerar el tratamiento con lumacaftor e ivacaftor como una alternativa válida y viable. Por lo tanto, en el escenario donde un paciente no pueda acceder al tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, o tezacaftor + ivacaftor, se sugiere el uso de lumacaftor e ivacaftor como una opción de tratamiento alternativa.

## PREGUNTA PICO

*¿Debería usarse lumacaftor + ivacaftor en personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR?*

**Población:** personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR.

## BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

El efecto de lumacaftor más ivacaftor en personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR fue evaluado en 1 ECA que incluyó 204 personas, en los que lumacaftor más ivacaftor se comparó con placebo.

**Calidad de vida (dominio respiratorio):** El efecto del lumacaftor más ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el dominio respiratorio de la calidad de vida (CFQ-R) en personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR, fue valorado en 1 ECA (N = 204) con un seguimiento de 8 a 48 semanas. El valor medio de CFQ-R en los tratados fue 2,5 puntos superior (entre 0,1 y 5,1 puntos más) en el grupo tratado con lumacaftor más ivacaftor. El 10,4% más (de 1,2% a 17% más) de las personas tratadas logró una diferencia de 4 puntos o más en el CFQ-R en relación con placebo. La certeza fue baja (⊕⊕○○) por riesgo de sesgo e imprecisión severa.

**Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal:** El efecto del lumacaftor más ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el cambio en el VEF1 con respecto al basal en personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR, fue valorado en 1 ECA (N = 264) con una media de seguimiento 48 semanas. La diferencia de medias (MD) ajustada para el FEV1 fue 4,8 más alto (3,7 más alto a 5,9 más alto) en el grupo de lumacaftor más ivacaftor. Lumacaftor + ivacaftor probablemente aumente el VEF1 relativo y absoluto en relación con la medición basal (Certeza moderada ⊕⊕⊕○)

**Índice de masa corporal:** El efecto del lumacaftor más ivacaftor sobre Índice de Masa Corporal (IMC) evaluado como el cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento en un rango 8 a 24 semanas, fue evaluado en 1 ECA con 204 participantes. El cambio en el IMC en personas tratadas fue 0,1 MD mayor (0,1 menor a 0,3 mayor). Lumacaftor + ivacaftor podría no modificar el IMC (Certeza Baja ⊕⊕○○) a las 24 semanas de seguimiento.

El panel muestra una división en sus opiniones respecto al balance entre beneficios y riesgos del tratamiento con lumacaftor más ivacaftor. Por un lado, existe un reconocimiento unánime sobre las mejoras que el medicamento aporta en áreas como la calidad de vida, la función pulmonar y el estado nutricional de los personas. Sin embargo, cuando se lo compara con la triple terapia que es la indicación para estas personas, el impacto del lumacaftor más ivacaftor como tratamiento individual parece ser moderado (ver informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°18 CONETEC; agosto de 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores- en-fq.pdf>). Es esencial tener en cuenta esta comparación, ya que el objetivo principal es proporcionar el tratamiento más eficaz y beneficioso para las personas, ponderando siempre los riesgos asociados. Finalmente, el panel destacó que la decisión final sobre la adopción de un tratamiento u otro debería considerar no solo su eficacia clínica, sino también aspectos como la calidad de vida de la persona, la facilidad de administración y la costo-efectividad del tratamiento.

## ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS

Si bien la mayoría del panel se inclina hacia la aceptación o probable aceptación por parte de las personas sobre tratamiento combinado de lumacaftor e ivacaftor debido a su administración vía oral, una parte del panel debate sobre esta preferencia. Sus conclusiones se basan en la presencia de terapias más eficaces y en el hecho de que estas personas son candidatos a la triple terapia o a otros tratamientos moduladores disponibles en el mercado.

## BARRERAS Y FACILITADORES PARA SU IMPLEMENTACIÓN

### POLÍTICAS DE COBERTURA

En Argentina existe la Ley 27.552 de lucha contra la FQ, que establece el régimen legal de protección, atención de salud, trabajo, educación, rehabilitación, seguridad social y prevención, para que las personas con FQ alcancen su desarrollo e inclusión social, económica y cultural. Su decreto reglamentario N°884/2020, incorpora la FQ como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) del Ministerio de Salud de la Nación. Actualmente, el EPF no brinda cobertura a este tratamiento en la indicación evaluada.

### COSTOS ASOCIADOS

En relación a los costos de implementación de la combinación lumacaftor e Ivacaftor, la mayoría del panel estima que esto representaría un aumento moderado o sustancial en los gastos. Esta percepción surge debido al alto precio de adquisición del medicamento. Aunque este tratamiento está indicado para un grupo específico y reducido de personas, en el rango de edad considerado hay una mayor proporción con la mutación relevante. Es importante subrayar que una fracción del panel opina que estas personas no deberían ser tratados con esta combinación, sino que serían más adecuados para una terapia triple. Aquellos que piensan que el impacto económico no sería considerable basan su opinión en el limitado tamaño de la población que recibiría el tratamiento y en la potencial reducción de hospitalizaciones.

### EQUIDAD

Respecto al impacto en la equidad, las opiniones del panel se encontraban divididas. Una fracción de los expertos sostiene que las personas en lugar de recibir este tratamiento deberían recibir la triple terapia, argumentando que el uso de lumacaftor + ivacaftor en mutaciones donde no se observan beneficios significativos no debería ser recomendado, en pos de una equidad en el acceso a tecnologías efectivas. Por otro lado, una minoría ve un impacto neutro o incluso positivo, fundamentando que las personas obtienen ventajas con dicho tratamiento. Un integrante del panel puntualizó que, a pesar de que la evidencia sugiere un impacto probablemente positivo sobre este aspecto, personalmente no está en concordancia con esa visión.

## RECOMENDACIÓN 4

*En personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR, se sugiere USAR lumacaftor más ivacaftor sumado el mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo. (Recomendación condicional, Certeza MODERADA)*

**Justificación:** Dentro del contexto de tratamientos para la FQ, el tratamiento de primera línea preferido es la combinación de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, seguido en preferencia por tezacaftor + ivacaftor. No obstante, en situaciones donde surjan desafíos logísticos, como faltantes, o si las personas presentan contraindicaciones o experimentan eventos adversos que obliguen a la discontinuación de los medicamentos de preferencia, se propone considerar el tratamiento con lumacaftor y ivacaftor como una alternativa válida y viable. Por lo tanto, en el escenario donde un paciente no pueda acceder al tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, o tezacaftor + ivacaftor, se sugiere el uso de lumacaftor e ivacaftor como una opción de tratamiento alternativa.

### PREGUNTA PICO

*¿Debería usarse lumacaftor + ivacaftor en personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR ?*

**Población:** personas con FQ que son mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR.

### BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

El efecto de lumacaftor más ivacaftor en personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR fue evaluado en 2 ECA que incluyeron 1108 personas, en los que lumacaftor más ivacaftor se comparó con placebo.

**Calidad de vida (dominio respiratorio):** El efecto del lumacaftor más ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el dominio respiratorio de la calidad de vida (CFQ-R) en personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR, fue valorado en 2 ECA (N = 1108) a un seguimiento medio de 48 semanas. El valor medio de CFQ-R en los tratados fue 2,67 MD más alto (1,06 más alto a 4,27 más alto) en el grupo tratado con lumacaftor más ivacaftor respecto a placebo. También el 12,4% más (5,2 más a 19,9 más) de las personas tratadas logró una diferencia de 4 puntos o más en el CFQ-R en relación con placebo. Lumacaftor + Ivacaftor probablemente aumente la calidad de vida, medida en CFQ-R (Certeza moderada  $\oplus\oplus\oplus\circ$ )

**Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal:** El efecto del lumacaftor más ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el cambio en el VEF1 con respecto al basal en personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR, fue valorado en 2 ECA (N = 1108) con una media de seguimiento 48 semanas. El valor medio del FEV1 medio ajustado fue 5,2 MD más alto (3,93 más alto a 6,47 más alto) en el grupo de tratado con lumacaftor más ivacaftor. Lumacaftor + Ivacaftor probablemente aumente el cambio en el VEF1 relativo en relación con el valor basal (Certeza moderada  $\oplus\oplus\oplus\circ$ ).

**Exacerbaciones pulmonares:** El efecto del lumacaftor más ivacaftor sobre la reducción de las exacerbaciones pulmonares fue evaluada en 3 ECA (N = 1865) con una media de 48 semanas de seguimiento. Las personas tratadas con lumacaftor más ivacaftor presentaron 18,3% menos exacerbaciones pulmonares (24,5 menos a 10,3 menos). Lumacaftor + Ivacaftor probablemente reduzca las exacerbaciones pulmonares (Certeza moderada  $\oplus\oplus\oplus\circ$ )

Aunque una parte del panel coincide en que el tratamiento con lumacaftor e Ivacaftor mejora el VEF 1, la calidad de vida y reduce las exacerbaciones, la mayoría resalta que estos beneficios son inferiores cuando se los compara con los obtenidos con la triple terapia. Argumentan que los resultados son comparables solo cuando se enfrentan a tratamientos sin moduladores, y que la triple terapia supera al tratamiento propuesto en el tema en discusión.

## ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS

La mayoría del panel concuerda en que los personas aceptarían, o probablemente aceptarían, el tratamiento con lumacaftor e Ivacaftor. Esta percepción se basa en la forma de administración oral del medicamento, que facilita la adherencia, y en sus beneficios demostrados. Sin embargo, se destaca que en comparación con la triple terapia u otros moduladores disponibles, este tratamiento presenta un efecto moderado.

## BARRERAS Y FACILITADORES PARA SU IMPLEMENTACIÓN

### POLÍTICAS DE COBERTURA

En Argentina existe la Ley 27.552 de lucha contra la FQ, que establece el régimen legal de protección, atención de salud, trabajo, educación, rehabilitación, seguridad social y prevención, para que las personas con FQ alcancen su desarrollo e inclusión social, económica y cultural. Su decreto reglamentario N°884/2020, incorpora la FQ como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) del Ministerio de Salud de la Nación. Actualmente, el EPF brinda cobertura para este tratamiento en la indicación evaluada para todo el territorio nacional bajo una serie de requisitos.

### COSTOS ASOCIADOS

La mayoría del panel sostiene que la repercusión económica del tratamiento con lumacaftor e ivacaftor sería de carácter moderado o significativo. A pesar de los beneficios que ofrece este tratamiento en la calidad de vida de las personas, su aplicación se restringe a una población limitada. Además, si se decide ampliar su uso a todos las personas con la mutación diana, se debería continuar con el tratamiento habitual, lo que podría incrementar los costos. Dada la pequeña proporción de personas que requieren la combinación de estos dos fármacos, es poco probable que la reducción en las hospitalizaciones tenga un impacto sustancial en el gasto total.

### EQUIDAD

A la hora de pensar la equidad en el acceso la mayoría del panel percibe que la implementación del tratamiento, en un contexto con otras alternativas disponibles, como neutro a positivo. Esto se basa en la comprensión de los beneficios del tratamiento y en que la población con la mutación específica es limitada.

## RECOMENDACIÓN 5

*En personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR con función residual, se sugiere USAR tezacaftor más ivacaftor sumado el mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo. (Recomendación condicional, Certeza BAJA)*

**Justificación:** Dentro del contexto de tratamientos para la FQ, el tratamiento de primera línea preferido es la combinación de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor. No obstante, en situaciones donde surjan desafíos logísticos, como faltantes, o si las personas presentan contraindicaciones o experimentan eventos adversos que obliguen a la discontinuación de este medicamento de preferencia, el tratamiento con tezacaftor + ivacaftor emerge como una alternativa válida y viable. En el escenario donde un paciente no pueda acceder al tratamiento combinado de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, se sugiere el uso de tezacaftor + ivacaftor como una opción de tratamiento alternativa. Actualmente, aunque tezacaftor + ivacaftor no es el tratamiento de primera elección en esta población, ante complicaciones con el tratamiento preferente, puede considerarse como una opción secundaria confiable.

### PREGUNTA PICO

*¿Debería usarse tezacaftor + ivacaftor en personas con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR?*

**Población:** personas con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR.

### BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

El efecto de tezacaftor más ivacaftor en personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR fue evaluado en 2 ECA que incluyeron 678 personas, en los que tezacaftor más ivacaftor se comparó con placebo con un seguimiento entre 12 y 24 semanas. En ambos estudios el promedio de edad fue de alrededor de 26 años, el IMC promedio de 21 y el CFQ-R entre 67 y 70. El estudio de Taylor y cols.<sup>14</sup> fue realizado en personas mayores de 20 años con mutaciones homocigotas del F508del, mientras que el realizado por Munck y cols.<sup>15</sup> fue realizado en personas de similares características, pero con mutaciones de tipo heterocigota.

**Calidad de vida (dominio respiratorio):** El efecto del tezacaftor más ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el dominio respiratorio de la calidad de vida (CFQ-R) en personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR, fue valorado en 2 ECA (N = 678) con un seguimiento de 12 a 24 semanas. El valor medio de CFQ-R en los tratados fue 2,1 MD más (1,2 más alto a 5,4 más alto) en el grupo tratado con tezacaftor más ivacaftor. Un 7,6% más (4 menos a 15,2 más) de las personas tratadas logró una diferencia de 4 puntos o más en el CFQ-R en relación con placebo. El tezacaftor más ivacaftor podría aumentar la calidad de vida (certeza baja  $\oplus\ominus\circ\circ$ ).

**Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal:** El efecto del tezacaftor más ivacaftor sobre el cambio en el VEF1 con respecto al basal comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) en personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR, fue valorado en 2 ECA (N = 678) con un seguimiento en los estudios fue de 12 a 24 semanas. El VEF1 fue 2 MD más alto (desde 0,8 menos hasta 4,8 más) en los tratados con Tezacaftor + ivacaftor. El tratamiento podría aumentar levemente el VEF1 relativo y absoluto medido como cambio en relación con el basal. La certeza es baja  $\ominus\circ\circ\circ$  por riesgo de sesgo e imprecisión.

### ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS

El panel opina que el tratamiento con tezacaftor + ivacaftor en personas mayores de 6 años, con mutación heterocigota u homocigota F508del en CFTR, sería o probablemente sería aceptado como opción terapéutica. Esto se debe a los beneficios de la combinación de fármacos, su perfil de pocos efectos adversos y el hecho de que su presentación oral favorece la adherencia al tratamiento. No obstante, mientras muchos creen que sería bien aceptado, algunos miembros del panel indican que estas personas podrían ser más aptos para la triple terapia. Asimismo, sugieren que el esquema propuesto debería considerarse como una segunda opción de tratamiento y siempre en combinación con una terapia estándar.

## CONSIDERACIONES PARA SU IMPLEMENTACIÓN

### POLÍTICAS DE COBERTURA

En Argentina existe la Ley 27.552 de lucha contra la FQ, que establece el régimen legal de protección, atención de salud, trabajo, educación, rehabilitación, seguridad social y prevención, para que las personas con FQ alcancen su desarrollo e inclusión social, económica y cultural. Su decreto reglamentario N°884/2020, incorpora la FQ como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) del Ministerio de Salud de la Nación. Actualmente, el EPF brinda cobertura para este tratamiento en la indicación evaluada para todo el territorio nacional bajo una serie de requisitos.

### COSTOS ASOCIADOS

La mayoría del panel cree que el impacto económico de introducir tezacaftor + ivacaftor para personas mayores de 6 años con la mutación F508del en CFTR sería de moderado a alto. Argumentan que, aunque esta combinación es costosa y se dirige a una población específica, estas personas podrían ser más adecuadas para la triple terapia, lo que limitaría aún más su uso. Por otro lado, una parte del panel sostiene que el impacto económico no sería considerable, considerando que podría reducir el número de hospitalizaciones.

### EQUIDAD

Respecto al impacto en equidad al emplear tezacaftor + ivacaftor como tratamiento, las opiniones del panel se dividieron. La mayoría sostuvo que el impacto sería positivo o tal vez positivo debido a los beneficios comprobados de esta combinación, a pesar de que la triple terapia continúa siendo recomendada como el tratamiento de elección. Resaltaron la reducción de hospitalizaciones y el efecto en los costos cuando, por ejemplo, se administra a personas en áreas más remotas. Algunos miembros del panel mencionaron la existencia de otros tratamientos o ven a esta combinación como una segunda opción terapéutica.

## RECOMENDACIÓN 6

*En personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones de Clase I, III y IV en CFTR, se recomienda NO USAR tezacaftor más ivacaftor. (Recomendación fuerte, Certeza MUY BAJA)*

**Justificación:** No se ha hallado información que permita evaluar su utilización en la población seleccionada.

### PREGUNTA PICO

*¿Debería usarse tezacaftor + ivacaftor en personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones específicas de Clase I, III y IV en CFTR?*

**Población:** personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones específicas de Clase I, III y IV en CFTR

### BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

El efecto de tezacaftor más ivacaftor en personas con FQ mayores de 6 años de edad y heterocigotos para mutaciones específicas de Clase I, III y IV en CFTR no ha sido evaluado en estudios clínicos hasta la fecha de realización del presente informe.

### ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS

Dado que no se han incluido estudios de la intervención en esta población, la misma podría no ser aceptada por la mayoría de los personas en este contexto.

## RECOMENDACIÓN 7

*En personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR, se sugiere USAR elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor sumado el mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo. (Recomendación condicional, Certeza MUY BAJA)*

**Justificación:** Dentro del panorama terapéutico para la FQ, la combinación de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor se destaca como el tratamiento de primera línea preferido. Aunque existen circunstancias en las que los pacientes puedan enfrentarse a desafíos logísticos, tales como faltantes de medicación, contraindicaciones, o experimentar eventos adversos que requieran la discontinuación del tratamiento preferente, tezacaftor + ivacaftor se postula como una opción secundaria confiable. Es esencial señalar que el panel valoró con especial atención el notable beneficio del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes, aun reconociendo la incertidumbre existente en relación a otros desenlaces. Esta ponderación se debe en parte a que, actualmente, para esta población específica no existen alternativas farmacológicas con beneficios clínicos de gran magnitud respaldados por evidencia de alta certeza. Aunque se carece de una evidencia concluyente en algunos aspectos, es plausible prever que el inicio temprano de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, en comparación con la no instauración de un tratamiento farmacológico, podría ofrecer beneficios que superen a los posibles perjuicios. Las personas con FQ enfrentan una calidad de vida comprometida y una elevada morbilidad progresiva; por lo tanto, es razonable estimar que este tratamiento podría contribuir a retrasar la aparición de dichas complicaciones.

## PREGUNTA PICO

*¿Debería usarse elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR?*

**Población:** personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR.

## BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

No se hallaron ECA que valoren el efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor en personas con FQ de entre de 6 y 11 años de edad que sean homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR. La evidencia que se evaluó proviene de 3 ECA (1026 personas) mayores de 12 años de edad, en los cuales el uso de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor se comparó con ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor o placebo. En los efectos evaluados para esta pregunta, se decidió disminuir un grado de certeza por considerarse evidencia indirecta, dado que ninguno de los ECA consideró personas menores de 18 años (la edad promedio en los estudios fue de 30 años). El efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a ivacaftor, se comparó en un estudio con 95 personas con genotipos mutación heterocigota para F508del con función residual.<sup>16</sup> La media de edad fue de 37,7 años (+/- 14,7) donde el 88,6% de las personas eran mayores de 18 años, el IMC medio era de 24,1 (+/- 4,7), VEF1 basal de 67% (+/- 15,7%), donde 98,5% de las personas tenían un VEF1 > 40%, y una CFQ-R de 76,5 (+/- 16,6). Existe incertidumbre en el efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a ivacaftor sobre la calidad de vida medida en CFQ-R debido a imprecisión muy severa y evidencia indirecta (Certeza muy baja  $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ )

El efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a tezacaftor más ivacaftor, se comparó en 2 estudios<sup>16,18</sup> que incluyeron 407 personas con mutaciones homocigota y heterocigotas del F508del. La edad media fue de 28,8 años y 37,7 años (+/- 11,5), el IMC 21,7 y 24,1 +/- 3,2, un VEF1 basal de 61,6% y 67% (+/- 15,4%), donde el 89% y 98,5% tenía VEF1 > 40%, un CFQ-R 70,6 y 76,5 (+/- 16,2), para homocigota y heterocigotas para F508del respectivamente. El efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a placebo se comparó en un estudio que evaluó 403 personas con mutación heterocigota para F508del con función residual, en el cual la edad media fue de 25,6 años (+/- 9,7), IMC de 21,5 +/- 3 y VEF1 basal de 61,6% (+/- 15%) donde el 91% tenía VEF1 > 40%, y CFQ-R de 68,3 (+/- 17%).

## COMPARADOR ACTIVO

**Calidad de vida (dominio respiratorio):** El valor medio de CFQ-R en los tratados fue 12,8 puntos superior (entre 4 y 21,6 puntos más) en el grupo tratado con elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor. El 15,6% más (entre 7 y 30% más) de las personas tratadas logró una diferencia de 4 puntos o más en el CFQ-R en relación con el tezacaftor más ivacaftor. Elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor podría aumentar la calidad de vida

en comparación con tezacaftor más ivacaftor. La certeza fue baja (⊕⊕○○) por imprecisión y por tratarse de evidencia indirecta.

**Cambio en el VEF1 absoluto en relación con el basal:** El valor medio del FEV1 medio ajustado (% de cambio) fue un 5,93% superior (desde 1,9 % inferior a 13,7 % superior) en el grupo de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor. La triple terapia podría aumentar el VEF1 medido como % del cambio o pp respecto al valor basal. Existe incertidumbre en el efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a tezacaftor más ivacaftor sobre el VEF1 debido a imprecisión muy severa y evidencia indirecta (Certeza muy baja ⊕○○○).

### PLACEBO

**Calidad de vida (dominio respiratorio):** El efecto del elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el dominio respiratorio de la calidad de vida (CFQ-R) en personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR, fue valorado en 1 ECA (N = 403). El valor medio de CFQ-R en los tratados fue 5,5 puntos superior (entre 1 y 10 más) en el grupo tratado con elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor. El 8,3% más (entre 1% menos y 17,6% más) de las personas tratadas logró una diferencia de 4 puntos o más en el CFQ-R en relación con el comparador (placebo). Podría aumentar el escore de calidad de vida frente a placebo. La certeza fue baja (⊕○○○) por tratarse de evidencia indirecta Y por imprecisión.

A pesar de que la certeza en la evidencia es muy baja, el panel, de manera unánime, considera que el equilibrio entre beneficios y riesgos del tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas de 6 a 11 años, ya sean homo o heterocigotos para la mutación F508del en el CFTR, es claramente positivo. Los expertos resaltan que se ha demostrado que la triple terapia potencia la función pulmonar, eleva el índice de masa corporal, reduce las exacerbaciones y, por ende, disminuye las hospitalizaciones, lo que se traduce en una mejora significativa de la calidad de vida.

### ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS

Desde la perspectiva y experiencia de los médicos que componen el panel, existe un consenso unánime en que el tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor sería bien recibido por las personas de 6 a 11 años, ya sean homo o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR. Basados en su experiencia clínica, los expertos sienten que este régimen puede ofrecer mejoras notables en la función pulmonar, un incremento en el índice de masa corporal, disminución en los niveles de cloro en el sudor y reducción de las hospitalizaciones. La percepción de un potencial impacto positivo en la calidad de vida, sumado a su administración vía oral, sugiere que este tratamiento sería ampliamente aceptado tanto por pacientes como por especialistas, a pesar de que la certeza de la evidencia actual es limitada.

### BARRERAS Y FACILITADORES PARA SU IMPLEMENTACIÓN

#### POLÍTICAS DE COBERTURA

En Argentina existe la Ley 27.552 de lucha contra la FQ, que establece el régimen legal de protección, atención de salud, trabajo, educación, rehabilitación, seguridad social y prevención, para que las personas con FQ alcancen su desarrollo e inclusión social, económica y cultural. Su decreto reglamentario N°884/2020, incorpora la FQ como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) del Ministerio de Salud de la Nación. Actualmente, el EPF brinda cobertura para este tratamiento en la indicación evaluada para todo el territorio nacional bajo una serie de requisitos.

#### COSTOS ASOCIADOS

El panel concluyó en su mayoría que el tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas de 6 a 11 años homo o heterocigotos para mutación F508del en CFTR tendría un gran impacto o moderado en los costos. Los expertos exponen que si bien el costo de este triple esquema es elevado, la disminución de las hospitalizaciones y de otras terapias empleadas en el tratamiento, la posibilidad de retirar personas de la lista de trasplante pulmonar convierten a este esquema en el de elección por sobre los otros. Y son estas mismas ventajas las que se utilizan para argumentar que en el macro, y considerando todas las variables, se termina generando una reducción de los costos, aun si la población a tratar es numerosa.

## **EQUIDAD**

La mayoría del panel cree que la implementación del tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas de 6 a 11 años homo o heterocigotos para mutación F508del en CFTR tendría un impacto positivo o probablemente positivo en la equidad, y esto se debe a que lo consideran el tratamiento de elección y afirman que sus beneficios están demostrados. Sin embargo, destacan que los altos costos de dicho esquema podría actuar en detrimento de los tratamientos de otras enfermedades.

## RECOMENDACIÓN 8

*En personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR, se recomienda USAR elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor sumado el mejor estándar de cuidado, en lugar del mejor estándar de cuidado solo. (Recomendación fuerte, Certeza ALTA)*

**Justificación:** El panel fundamenta su recomendación en alta certeza en los beneficios que aporta el tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, especialmente en lo que respecta a mejoras en la calidad de vida y en el VEF1. Para esta población específica, y basándose en la evidencia recopilada, el panel considera que este régimen terapéutico representa la opción farmacológica más óptima disponible, ofreciendo beneficios superiores con riesgos mínimos asociados.

### PREGUNTA PICO

*¿Debería usarse elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR?*

**Población:** personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR.

### BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

La evidencia que se evaluó proviene de 3 ECA (1026 personas) en mayores de 12 años de edad, en los cuales el uso de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor se comparó con ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor o placebo.

El efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a ivacaftor, se comparó en un ECA con 95 personas con mutación heterocigota para el F508del con función residual. Elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a ivacaftor podría aumentar la calidad de vida medida en CFQ-R. El efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a tezacaftor más ivacaftor, se comparó en 2 ECAs que incluyeron 407 personas con mutación homocigota para F508del, incluidos 17 con mutación heterocigota para F508del y con función residual. El efecto de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a placebo, se comparó en un estudio que evaluó 403 personas con genotipos mutación heterocigota para el F508del con función residual.

**Calidad de vida (dominio respiratorio):** El efecto del elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor comparado con el mejor estándar de cuidado (comparador no activo) sobre el dominio respiratorio de la calidad de vida (CFQ-R) en personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR, fue valorado en 1 ECA (N = 403). El valor medio de CFQ-R en los tratados fue 12,79 puntos superior (entre 4 y 21,6 puntos más) en el grupo tratado con elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor. El 15,6% más (entre 6,9% más y 29,8% más) de las personas tratadas logró una diferencia de 4 puntos o más en el CFQ-R en relación con placebo. La combinación aumenta el escore de calidad de vida frente a placebo. La certeza fue alta (⊕⊕⊕⊕).

**Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal:** El valor medio del FEV1 medio ajustado (% de cambio) fue un 5,93 MD más (desde 1,9 menos hasta 13,7 más) en el grupo de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor, aumenta el VEF1 medido como cambio en puntos de VEF1 respecto al valor basal. La certeza fue moderada por imprecisión (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

El panel, de manera unánime, considera que la implementación del tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas mayores de 12 años presentaría un balance favorable entre beneficios y riesgos. Subrayan que el predominio de los beneficios se basa en una evidencia sólida que respalda la mejora de la función pulmonar y la reducción de las hospitalizaciones, culminando en un evidente avance en la calidad de vida de estos pacientes. Dadas estas razones, el tratamiento es considerado por el panel como la opción terapéutica de elección para esta población.

## ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS

El panel unánimemente considera que el tratamiento con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor sería ampliamente aceptado por las personas mayores de 12 años con FQ. Los expertos apoyan su opinión en el hecho de que la presentación por vía oral combinada favorecería a la aceptación y adherencia, y en que los beneficios clínicos demostrados la convertirían en la primera elección de tratamiento para esta población.

## BARRERAS Y FACILITADORES PARA SU IMPLEMENTACIÓN

### POLÍTICAS DE COBERTURA

En Argentina existe la Ley 27.552 de lucha contra la FQ, que establece el régimen legal de protección, atención de salud, trabajo, educación, rehabilitación, seguridad social y prevención, para que las personas con FQ alcancen su desarrollo e inclusión social, económica y cultural. Su decreto reglamentario N°884/2020, incorpora la FQ como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) del Ministerio de Salud de la Nación. Actualmente, el EPF brinda cobertura para este tratamiento en la indicación evaluada para todo el territorio nacional bajo una serie de requisitos.

### COSTOS ASOCIADOS

El panel en su mayoría coincide en que el empleo de elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor en personas mayores de 12 años homo o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR tendría un gran o moderado impacto en los costos, y esto se debe en primer lugar a que es un esquema costoso y considerado de elección para este grupo de personas en particular. Los expertos que votaron que dicho esquema se traduciría en reducción de los costos, es porque creen que los beneficios que genera en términos de calidad de vida, disminución de las internaciones y exacerbaciones, y reemplazo de las terapias tradicionales redundaría en una reducción de costos en el largo plazo.

### EQUIDAD

La mayoría del panel consideró que el impacto en la equidad de implementar elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas mayores de 12 años homo o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR sería positivo o probablemente positivo. Creen que todos deberían de poder tener acceso a este esquema; sin embargo, destacan que los altos costos de dicho esquema podría actuar en detrimento de los tratamientos de otras enfermedades.

## RECOMENDACIÓN 9

*En personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para las mutaciones de Clase I, III y IV, se recomienda NO USAR elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor. (Recomendación fuerte, Certeza MUY BAJA)*

**Justificación:** La decisión del panel de emitir una recomendación fuerte en contra se fundamenta en la ausencia de información que avale el uso del tratamiento en la población específica seleccionada.

### PREGUNTA PICO

*¿Debería usarse elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas con FQ mayores de 6 años de edad y heterocigotos para mutaciones específicas distintas a F508del en CFTR?*

**Población:** personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para las mutaciones de Clase I, III y IV.

### BALANCE ENTRE RIESGOS Y BENEFICIOS

Su efecto no ha sido evaluado en estudios clínicos que cumplan los criterios de inclusión y hasta la fecha de realización del presente informe.

### ACEPTABILIDAD, VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PERSONAS

Dado que no se han incluido estudios de la intervención en esta población, la misma podría no ser aceptada por la mayoría de los personas en este contexto.

# ANEXOS

# ANEXO 1 | EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA SANITARIA DEL PROBLEMA

A junio de 2023 el Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) para Argentina, administrado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias dependiente de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Malbrán, cuenta con un seguimiento histórico de 1.665 personas con FQ registradas.<sup>6</sup> Del total, 75 personas han fallecido (no se registraron muertes en el año 2023), 883 personas son de sexo masculino, 781 femenino y 1 no definido. La mayoría de los mismos residen en la provincia de Buenos Aires (n=690), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (n=211), Santa Fe (n=197) y Mendoza (n=69), etc. El 66,65% (n=1.119) cuenta con una cobertura de salud, mientras que el 23,23% (n=390) no cuenta con cobertura y del 0,13% (n=170) no se posee información.

El 59,9% (n=932) del total de los casos registrados obtuvieron su diagnóstico antes de los 6 meses de edad, donde en el año 2023 se registraron 23 nuevos casos a la fecha. El 37,3% (n=621) de los registrados poseen una mutación heterocigota para F508del, 28,95% (n=482) homocigota para la misma mutación, y 40 nuevas personas recibieron en 2023 alguno de los moduladores que distribuye la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio del Ministerio de Salud de la Nación.

La FQ es la enfermedad genética grave más frecuente en la raza caucásica. Su primera descripción clínica fue realizada por Andersen en 1938, y en 1989 se identificó el gen causante de la enfermedad. Así, desde la primera publicación sobre personas con FQ en los años 30, donde menos del 50% superan el año de vida, actualmente la mediana de supervivencia es de 37,5 años, siendo las expectativas de vida para los nacidos a principios del siglo XXI de más de 50 años. Desde 2020 Argentina cuenta con la Ley 27.552 "Lucha contra la enfermedad de Fibrosis Quística de Páncreas o Mucoviscidosis".<sup>10</sup> A través de esta Ley y líneas estratégicas de la Dirección Nacional de Medicamentos Especiales y de Alto Costo del Ministerio de Salud de la Nación, el Estado se hizo cargo del tratamiento farmacológico de estas personas.

# ANEXO 2 | HERRAMIENTAS PARA LA CORRECTA UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS

## IVACAFTOR

Es un potenciador de la proteína CFTR, es decir, *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. No se ha elucidado por completo el mecanismo exacto que lleva a ivacaftor a potenciar la actividad de apertura de formar normales de CFTR y algunas formas de CFTR mutantes en este sistema. La forma de administración es oral, a través de comprimidos, y la dosis depende de la edad de la persona como del esquema en forma de monoterapia o en combinación. En adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más, la dosis recomendada es de 150 mg por vía oral cada 12 horas (dosis total diaria de 300 mg) con alimentos que contengan grasas. Su utilización en simultáneo de levoketoconazol y sustratos sensibles del CYP3A4 (ivacaftor) puede resultar en una mayor exposición del sustrato de CYP3A4 presenta una interacción farmacológica bien documentada, por lo que esta asociación está contraindicada. Su utilización en simultánea con ritonavir, o fármacos que contienen ritonavir, pueden provocar una mayor exposición a ivacaftor, una menor exposición a ritonavir y una posible pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia.<sup>11</sup>

## LUMACAFTOR EN COMBINACIÓN CON IVACAFTOR

Lumacaftor es un corrector de CFTR que actúa directamente en F508del mejorando su procesamiento y transporte celular, incrementando de este modo la cantidad de CFTR funcional en la superficie celular. El efecto combinado de la combinación de lumacaftor e ivacaftor es el aumento de la cantidad y de la función de F508del-CFTR en la superficie celular, dando lugar a un aumento del transporte de los iones de cloruro. Sin embargo, no se conocen los mecanismos exactos por los que lumacaftor mejora el procesamiento y el transporte celular de F508del-CFTR e ivacaftor potencia el F508del-CFTR.

La forma de administración es oral y la dosis depende de la edad de la persona. En mayores de 12 años de edad la dosis diaria es de lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg (dos comprimidos cada 12 hs) con alimentos que contienen grasas, mientras que para personas de 6 a 11 años de edad la misma es de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg (dos comprimidos cada 12 hs). Al contener ivacaftor, y un potente inductor del CYP3A4 como lumacaftor, aplican las mismas contraindicaciones por interacciones farmacológicas mencionadas.<sup>11</sup>

## TEZACAFTOR EN COMBINACIÓN CON IVACAFTOR

Tezacaftor es un corrector selectivo de la proteína CFTR que se une al primer dominio de la proteína que atraviesa la membrana (MSD-1) de CFTR. Tezacaftor facilitaría el procesamiento celular y el transporte de las formas de CFTR mutantes múltiples o normales (incluida F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular, lo que conlleva a un aumento del transporte de cloruro *in vitro*.

La forma de administración es oral y la dosis depende de la edad de la persona. Para mayores de 12 años la dosis comprende 100 mg de tezacaftor/ivacaftor 150 mg (un comprimido) por vía oral por la mañana e ivacaftor 150 mg (un comprimido) por la noche con grasas que contienen alimentos, aproximadamente con 12 horas de diferencia. Para personas de 6 a 11 años de edad, que pesen menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor por la mañana y 75 mg de ivacaftor por la noche, con aproximadamente 12 horas de diferencia. Al contener ivacaftor, y un sustrato del CYP3A4 como tezacaftor, aplican las mismas contraindicaciones por interacciones farmacológicas mencionadas.<sup>11</sup>

## ELEXACAFTOR EN COMBINACIÓN CON TEZACAFTOR E IVACAFTOR

Elexacaftor y tezacaftor son correctores de la proteína CFTR que se unen a sitios diferentes en la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el transporte de F508del - CFTR para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas por separado. El efecto combinado de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor aumentaría la cantidad y la función de F508del-CFTR en la superficie celular, lo que produciría un aumento de la actividad de CFTR medida según el transporte de cloruro mediado por CFTR. Sin embargo, con respecto a las variantes CFTR distintas a F508del en el segundo alelo, no está claro si esta combinación también aumenta la cantidad de estas variantes CFTR mutado en la superficie celular y potencia la probabilidad de apertura (o activación) de su canal, ni en qué medida lo hace.

La dosis diaria recomendada para personas mayores de 6 años de edad y con un peso de 30kg o más, es 200 mg de elexacaftor/100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor (dos comprimidos) por la mañana y un comprimido de 150 mg de ivacaftor por la noche, con un intervalo de 12 horas aproximadamente y junto a alimentos que contienen grasas, habiendo ingerido previo a los alimentos enzimas pancreáticas. Al contener ivacaftor, y dos sustratos del CYP3A4 como tezacaftor y el elexacaftor, aplican las mismas contraindicaciones por interacciones farmacológicas mencionadas.<sup>11</sup>

# ANEXO 3 | HERRAMIENTAS PRÁCTICAS DE IMPLEMENTACIÓN DE ESTA GUÍA

## INSTRUCTIVO PARA LA SOLICITUD DE MODULADORES PARA PERSONAS CON FQ DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS ESPECIALES Y ALTO PRECIO EN EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

En Argentina existe la Ley 27.552 de lucha contra la FQ, que establece el régimen legal de protección, atención de salud, trabajo, educación, rehabilitación, seguridad social y prevención, para que las personas con FQ alcancen su desarrollo e inclusión social, económica y cultural. Su decreto reglamentario N°884/2020, incorpora la FQ como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) del Ministerio de Salud de la Nación.

El Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto precio y el Programa Nacional de EPF, ha desarrollado una serie de acciones para dar respuesta a dicha ley, entre las cuales se encuentra la dispensa de moduladores para el tratamiento de personas.

Los moduladores son suministrados de manera directa a los personas independientemente de su cobertura de salud, a través de un mecanismo de coordinación con los efectores provinciales de referencia.

### MODULADORES DISPONIBLES PARA LA DISPENSA:

- Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg/ Ivacaftor 150 mg.
- Ivacaftor 150 mg.
- Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg.
- Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg.
- Elexacaftor 100 mg/Tezacaftor 50mg/Ivacaftor 75 mg/Ivacaftor 150mg.

### PARA REALIZAR LA DISPENSA ES NECESARIO:

- Que el o la persona con FQ esté ingresado por su médico o médica tratante en el Registro Nacional de Fibrosis Quística dependiente del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)
- Datos filiatorios y clínicos completos y actualizados de los últimos 12 meses.
- Que figuren las variantes respondedoras al modulador prescripto de acuerdo al informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°18 CONETEC publicado en agosto de 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores- en-fq.pdf>
- Prescripción médica con fecha actualizada con comprimidos necesarios adjunta al registro (para facilitar la logística la receta podrá solicitar medicación para 3 meses indicando la leyenda tratamiento prolongado).
- Datos completos de la farmacia de entrega y responsables de recepción en dicha farmacia.

El cumplimiento de estos requisitos es fundamental para la dispensa y está sujeto a la verificación del equipo técnico del Programa Nacional de EPF.

## CIRCUITO PARA LA CARGA DE UN PACIENTE:

El Registro Nacional de Fibrosis Quística (ReNaFQ) presenta objetivos sanitarios y permite la gestión de la dispensa de medicamentos, así como realizar una vigilancia epidemiológica de aquellas personas con FQ.

Se encuentra bajo la órbita del INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias) "Emilio Coni" perteneciente a la ANLIS (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud) del Ministerio de Salud de la Nación.

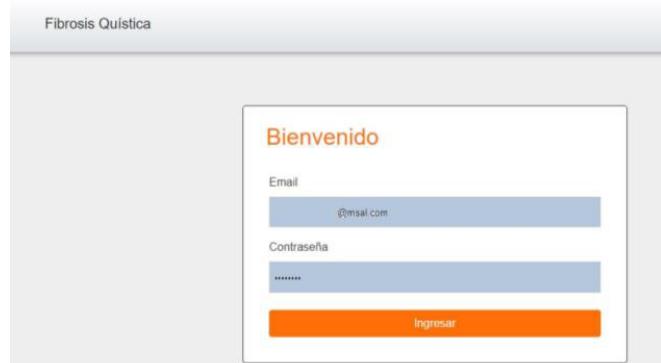
Para registrar personas en el ReNaFQ deberá solicitar usuario al INER al siguiente mail, enviando la información que a continuación se detalla: [renafq.usuarios@gmail.com](mailto:renafq.usuarios@gmail.com)

### Datos a incluir en la solicitud:

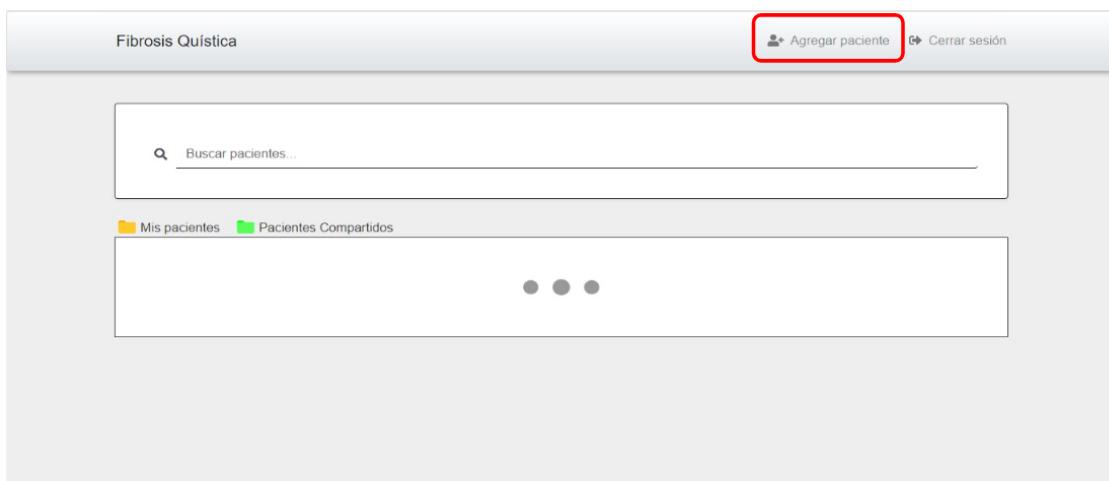
- Nombre.
- Apellido.
- DNI.
- Correo electrónico.
- Institución/Servicio.
- Cargo/Función.

Nota: Si desea solicitar un usuario con un perfil institucional, deberá aclarar esto en el correo de pedido, ya sea como Establecimiento o Servicio de Establecimiento. De esta manera, este usuario le permitirá compartir la información con el equipo y no será exclusivo de una sola persona.

Una vez que se le haya dado de alta en el sistema, podrá acceder al registro a través del siguiente enlace: <https://renafq.anlis.gob.ar>



La pantalla principal muestra la opción de "Aregar paciente".



## Tratamiento con potenciadores y moduladores del Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística

La primera parte tiene relación a los Datos de la persona (filiación y datos de la institución donde se atiende).

**Datos del paciente**

**Paciente**

Historia Clínica *	Nombre *	Apellido *	D.N.I. *
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Fecha de nacimiento *	Sexo *	Género	Nivel educativo
<input type="text"/> dd/mm/aaaa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Celular	Email
<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Institución**

¿Institución registrada en REFES? Provincia \*

\*  Sí  No

**Residencia**

País *	Provincia *	Código postal	Domicilio Calle
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Domicilio Nro.	Domicilio Piso	Domicilio Departamento
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

La segunda parte está vinculada a la ficha médica de la persona en relación a diagnóstico, así como también las variantes genéticas que confirmarán el aspecto molecular.

**Fibrosis Quística**  Agregar paciente  Cerrar sesión

**Agregar paciente**

**Datos del paciente**

**Ficha médica**

Fecha de diagnóstico \* Edad al diagnóstico Pesquisa neonatal \*

dd/mm/aaaa

Sospecha diagnóstica

<input type="checkbox"/> Asintomático/a	<input type="checkbox"/> Pesquisa neonatal	<input type="checkbox"/> Antecedentes familiares
<input type="checkbox"/> Síntomas respiratorios	<input type="checkbox"/> Malnutrición / falla de crecimiento	<input type="checkbox"/> Diarrea crónica/malabsorción
<input type="checkbox"/> Ileo meconial	<input type="checkbox"/> Azoospermia	<input type="checkbox"/> Edemas
<input type="checkbox"/> Alcalosis metabólica/deshidratación	<input type="checkbox"/> Anemia/Hipoalbuminemia	<input type="checkbox"/> Hepatopatía
<input type="checkbox"/> Sudor salado		

Prueba del sudor

Cloruro 1 \* Cloruro 2 \* Fecha del test Potencial nasal

dd/mm/aaaa  No realizado

Estudio genético molecular \* Funcionalismo pancreático

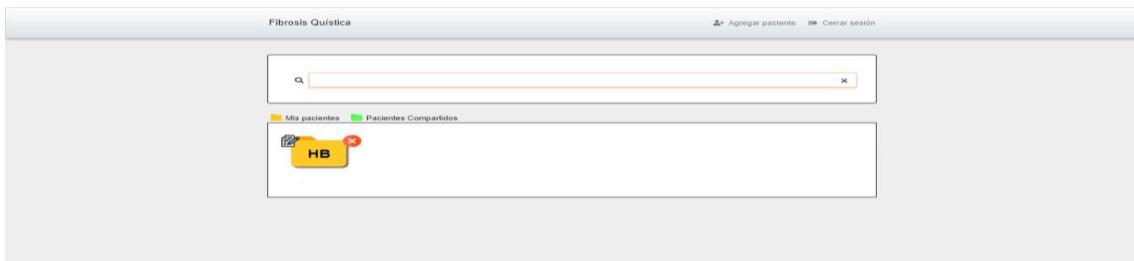
Pendiente

Una vez completada la carga deberá seleccionar el botón verde “Agregar paciente”.

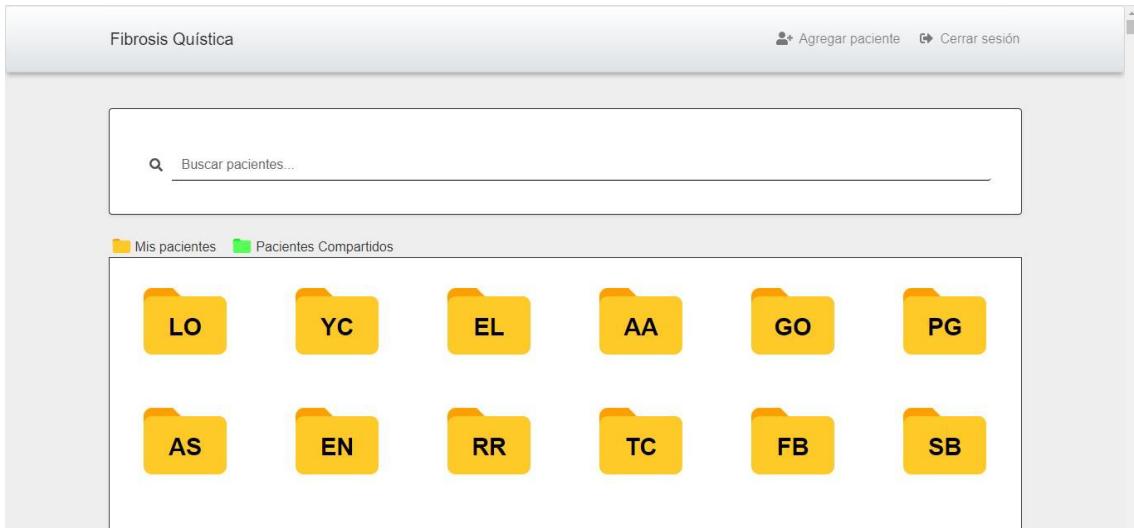
Si están completos todos los campos obligatorios aparece un mensaje indicando que se agregó el paciente; de lo contrario, se señalará que falta completar algún campo.

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NACIONAL

Se podrán visualizar los personas ingresados desde la página principal en forma de carpeta.

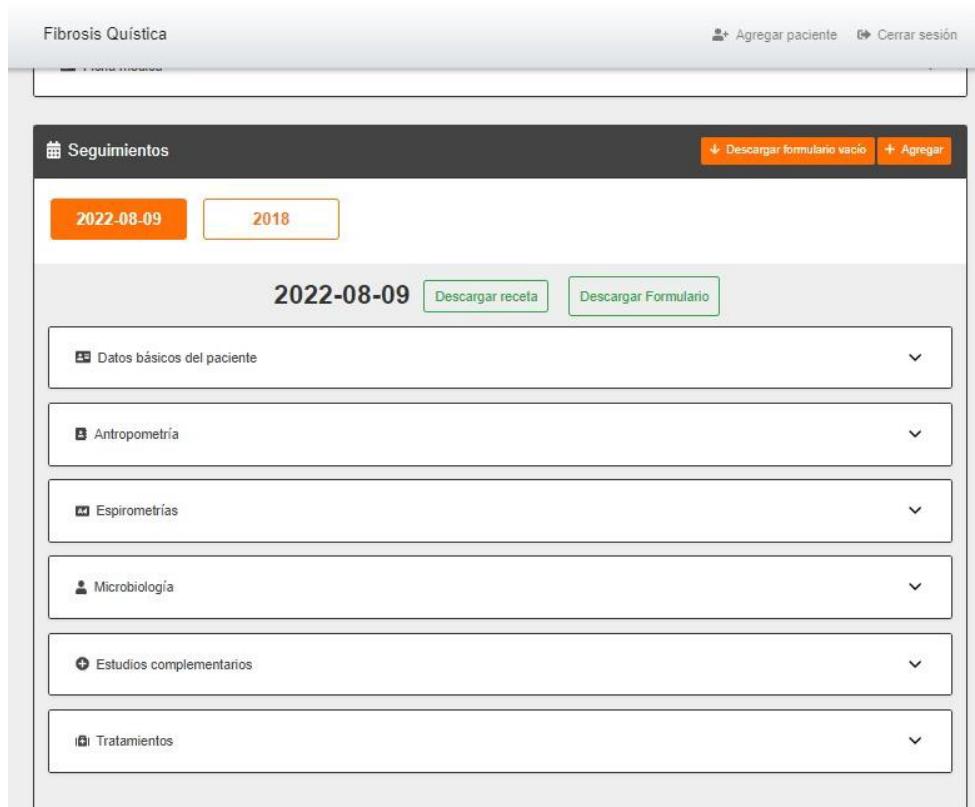


Nota: Una vez registrado el paciente, tendrá posibilidad de visualizar, modificar o borrar esa información posicionándose sobre la carpeta que corresponde al paciente (lápiz: editar y guardar; cruz: borrar; click en el centro de la carpeta: consultar paciente).



Para ingresar los datos de seguimiento deberá ingresar a la carpeta de la persona y acceder a la pestaña de "Seguimientos".

Allí encontrará diferentes pestañas desplegables (Datos básicos de la persona; Antropometría; Espirometrías; Microbiología; Estudios Complementarios; Tratamientos).



Tratamiento con potenciadores y moduladores del Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística

La pestaña “Tratamientos” le permitirá iniciar la solicitud de moduladores.

Desplegando la misma se podrá completar la información de todos los tratamientos que recibe el paciente inclusive los moduladores.

Para solicitar moduladores deberá seleccionar “Moduladores - Sí”.

Fibrosis Quística

Agregar paciente Cerrar sesión

Tratamientos

Alimentación	Enzimas pancreáticas	Vitaminas	Suplementación de Vitamina D
Oral	Sí	Sí	Sí
Suplemento nutricional	Ácido Ursodesoxicólico	Antiácidos	Insulina
Sí	Sí	Sí	No
Broncodilatadores	DNasa	Solución Salina Hipertónica	Azitromicina oral
Sí	Sí	Sí	No
Actividad deportiva	Oxigenoterapia domiciliaria	Asistencia respiratoria	Antibióticos inhalados
No	Sí	No	Sí
Antibióticos inhalados realizada	Corticoides	Terapia respiratoria	Terapia respiratoria realizada
Colistina, Tobramicina	No	Sí	Convencional
Moduladores	Moduladores para prescribir	Otros moduladores	Prescribir modulador
Sí	ELEXACAFTOR 100 mg - TEZ		Sí
Trasplante	ELEXACAFTOR 100 mg - TEZACAFTOR 50 mg - IVACAFTOR 75 mg + IVACA		
No			

Una vez seleccionada la opción de “Moduladores - Sí” se desplegará la pestaña de dispensa para completar la información.

Para iniciar el proceso de dispensa, deberá adjuntar la receta.

Para facilitar la logística, la dispensa se realizará cada 3 meses, estará sujeta a que los campos clínicos estén actualizados, así como también que las variantes de la persona sean respondedoras del modulador según el informe de tecnologías sanitarias <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores-en-fq.pdf>

El ícono para adjuntar recetas está al lado de la fecha de la evolución al inicio del cuadro “Nueva receta”.

Fibrosis Quística

Agregar paciente Cerrar sesión

Seguimientos

2023-01-12

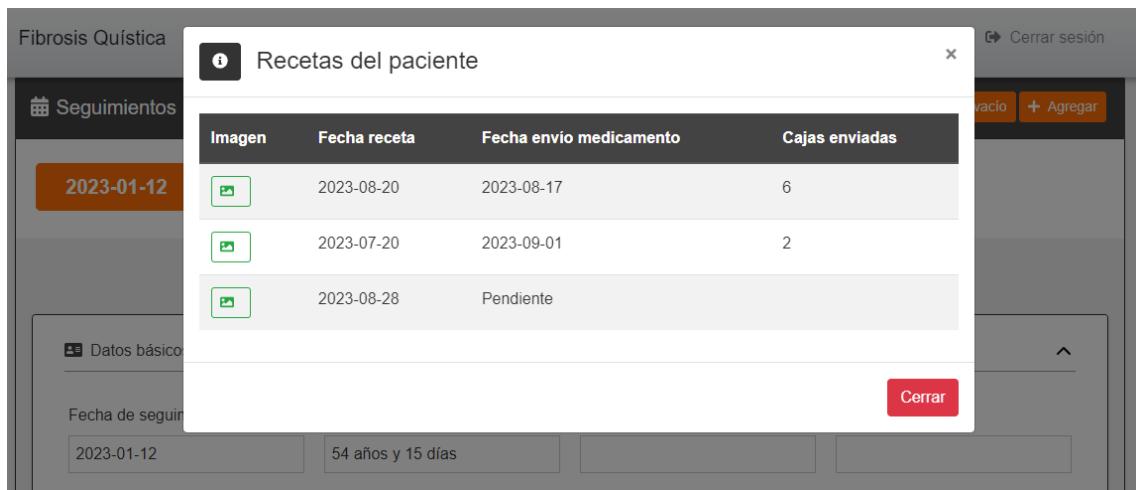
2023-01-12 Editar Descargar Formulario Recetas Nueva Receta

Datos básicos del paciente

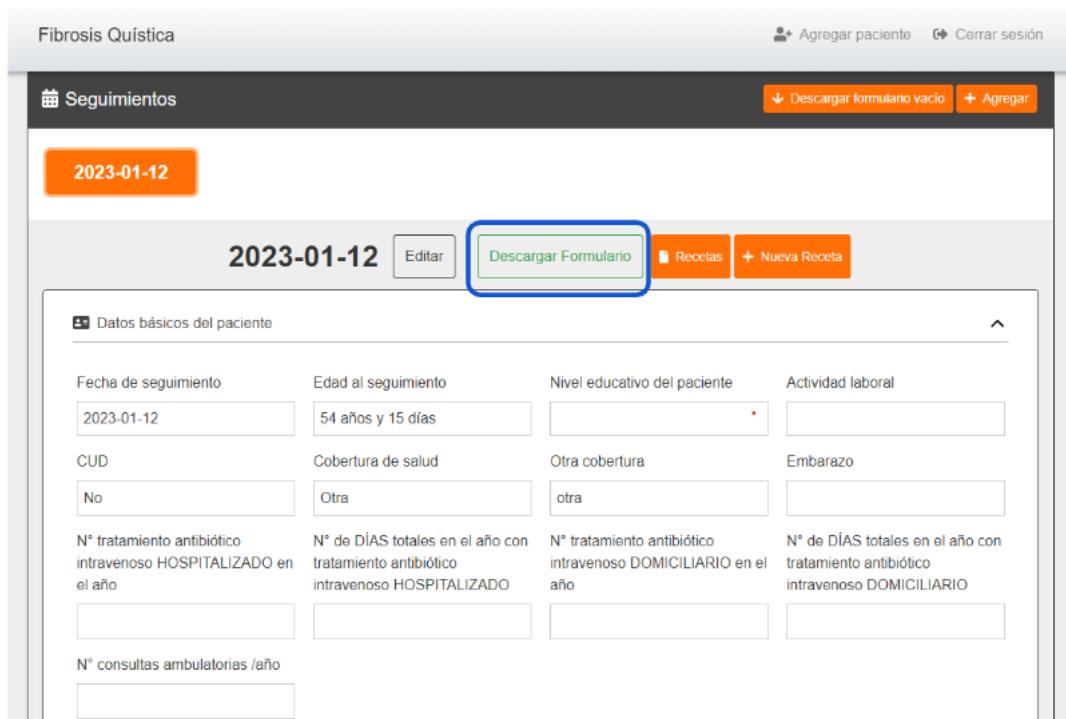
Fecha de seguimiento	Edad al seguimiento	Nivel educativo del paciente	Actividad laboral
2023-01-12	54 años y 15 días		
CUD	Cobertura de salud	Otra cobertura	Embarazo
No	Otra	otra	
Nº tratamiento antibiótico intravenoso HOSPITALIZADO en el año	Nº de DÍAS totales en el año con tratamiento antibiótico intravenoso HOSPITALIZADO	Nº tratamiento antibiótico intravenoso DOMICILIARIO en el año	Nº de DÍAS totales en el año con tratamiento antibiótico intravenoso DOMICILIARIO
Nº consultas ambulatorias /año			

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NACIONAL

En "Recetas de la persona", usted también podrá visualizar en qué estado administrativo está el envío del modulador solicitado (pendiente o bien con la fecha que fue enviado) así como también la totalidad de cajas enviadas.



En caso que usted quiera imprimir la totalidad de datos actualizados para adjuntarlo a su historia clínica, puede descargarlo en formato pdf en el ícono "descargar formulario".



Recuerde que todos los campos de la pestaña de prescripción son obligatorios y se deben completar.

Fibrosis Quística

Agregar paciente Cerrar sesión

### Prescripción

¿Institución registrada en REFES? \*

Sí  
 No

Provincia \* Departamento \* Institución \*

Entre Ríos Federal CAPS FRANCISCO RAMI

Código postal \*

1234

### Médico responsable

Nombre Apellido Matrícula

Entre Ríos

### Responsable en la farmacia de la recepción del medicamento

Nombre Apellido Email

Entre Ríos entrerios@gmail.com

GLN Farmacia

3100

Finalizada la creación del seguimiento podrá realizar la carga de las recetas en la página del seguimiento en cuestión.

El apartado “Responsable de recepción de medicamento” deberá completarse con los datos de la persona encargada de farmacia que recepciona la medicación, no con los datos de la persona ni de sus familiares o el médico tratante de la persona. Este contacto recibirá un correo informando la fecha estimada de entrega y el listado de personas que recibirá la medicación en ese hospital, independientemente del médico tratante.

En caso que el o la paciente cambie de profesional de seguimiento, o se siga con dos o más equipos de referencia, los usuarios del registro podrán ver la totalidad de la información de la persona SIN poder modificar los datos registrados por otro profesional.

Para consultas, dudas sobre el uso del registro y reclamos usted podrá enviar correo electrónico al siguiente mail: [renafq.reclamos@gmail.com](mailto:renafq.reclamos@gmail.com)

# ANEXO 4 | BÚSQUEDA DE EVIDENCIA, PRIORIZACIÓN DE DESENLACES Y TABLAS SOF

## 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

La presente Guía se realizó siguiendo los estándares metodológicos de la CONETEC y del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica.<sup>7,8</sup> Se realizó una búsqueda formal en Pubmed, LILACS, CRD (del inglés, *Centre for Reviews and Dissemination - University of York*), Cochrane, EMBASE y Google Scholar, sociedades científicas; así como los siguientes sitios web de interés: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria (INHATA, su sigla del inglés *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en agencias como el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido, el Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBAC del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia, y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá.

Para la búsqueda de guías de práctica clínica GRADE, se buscaron en los siguientes registros y portales: Registro de directrices de la Asociación de Sociedades Científicas Médicas de Alemania (AWMF); BIGG International database of GRADE Guidelines; Base de datos de GRADE EtD y directrices; Dynamed; ECRI; Plataforma de autoría y publicación MAGIC (MAGICapp); NICE Evidence; Base de datos TRIP. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: Realizadas en los últimos 5 años.

Para las comparaciones en personas con FQ portadoras de una mutación F508del, se realizó una revisión sistemática de elaboración propia. Debido a la ausencia de comparaciones directas entre las intervenciones, para estimar el efecto entre las intervenciones activas incluidas para la personas portadoras de esta mutación, se realizó además un metaanálisis en red. Se establecieron previamente los siguientes análisis de sensibilidad: Grupo etario (menor a 6 años, entre 6 y 11 años y mayor a 12 años) y según el riesgo de sesgo. Para valorar la confianza en los subgrupos mutaciones del F508del (heterocigota/homocigota) y grupo etario, se utilizó la herramienta ICEMAN.<sup>12</sup>

A través de esta búsqueda se seleccionaron las revisiones sistemáticas realizadas dentro de los últimos 5 años y aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2. De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extrajeron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Se buscó en Pubmed desde Diciembre del 2010 hasta el 30 de marzo de 2023 con la siguiente estrategia de búsqueda:

**Tabla 2:** Estrategia de búsqueda para Pubmed

Estrategia de búsqueda	Base de datos	Resultados	Fecha
#Search: ((elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination [Supplementary Concept] OR elexacaftor- ivacaftor- tezacaftor drug combination[tiab] OR elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor[tiab] OR trikafta[tiab]) OR (lumacaftor, ivacaftor drug combination [Supplementary Concept] OR ivacaftor, lumacaftor drug combination[tiab] OR ivacaftor – lumacaftor[tiab] OR Orkambi[tiab]) OR (ivacaftor [Supplementary Concept] OR VX-770[tiab] OR Kalydeco[tiab]) OR (tezacaftor, ivacaftor drug combination [Supplementary Concept] OR tezacaftor and ivacaftor[tiab] OR tezacaftor; ivacaftor[tiab] OR tezacaftor – ivacaftor[tiab] OR Symdeko[tiab])) AND (Cystic Fibrosis[MeSH] OR Fibrosis, Cystic[tiab] OR Mucoviscidosis[tiab] OR Pulmonary Cystic Fibrosis[tiab] OR Cystic Fibrosis*[tiab] OR Pancreatic Cystic Fibrosis[tiab] OR Fibrocystic*[tiab])	Pubmed	776	2012- Mar 2023
·#Filters: Systematic Review Sort by: Publication Date	Pubmed	10	2012-2023

## 2. PRIORIZACIÓN DE DESENLACES

Para la priorización e importancia de los desenlaces ha evaluado se adoptó una perspectiva desde el punto de vista de la persona considerando sus potenciales preferencias a través de un formulario público y abierto realizado por la CONETEC, y por consenso entre los miembros del panel multidisciplinario de expertos de CAPAFiQ en la Dirección Nacional de Medicamentos Especiales y de Alto Precio del Ministerio de Salud de la Nación.<sup>5</sup>

Los resultados de la votación del panel, utilizando la herramienta GRADE para la ponderación de desenlaces (puntaje de 1-3=desenlace no importante para la toma de decisiones, de 4-6=importante y 7-9=desenlace crítico), pueden verse en la siguiente tabla:

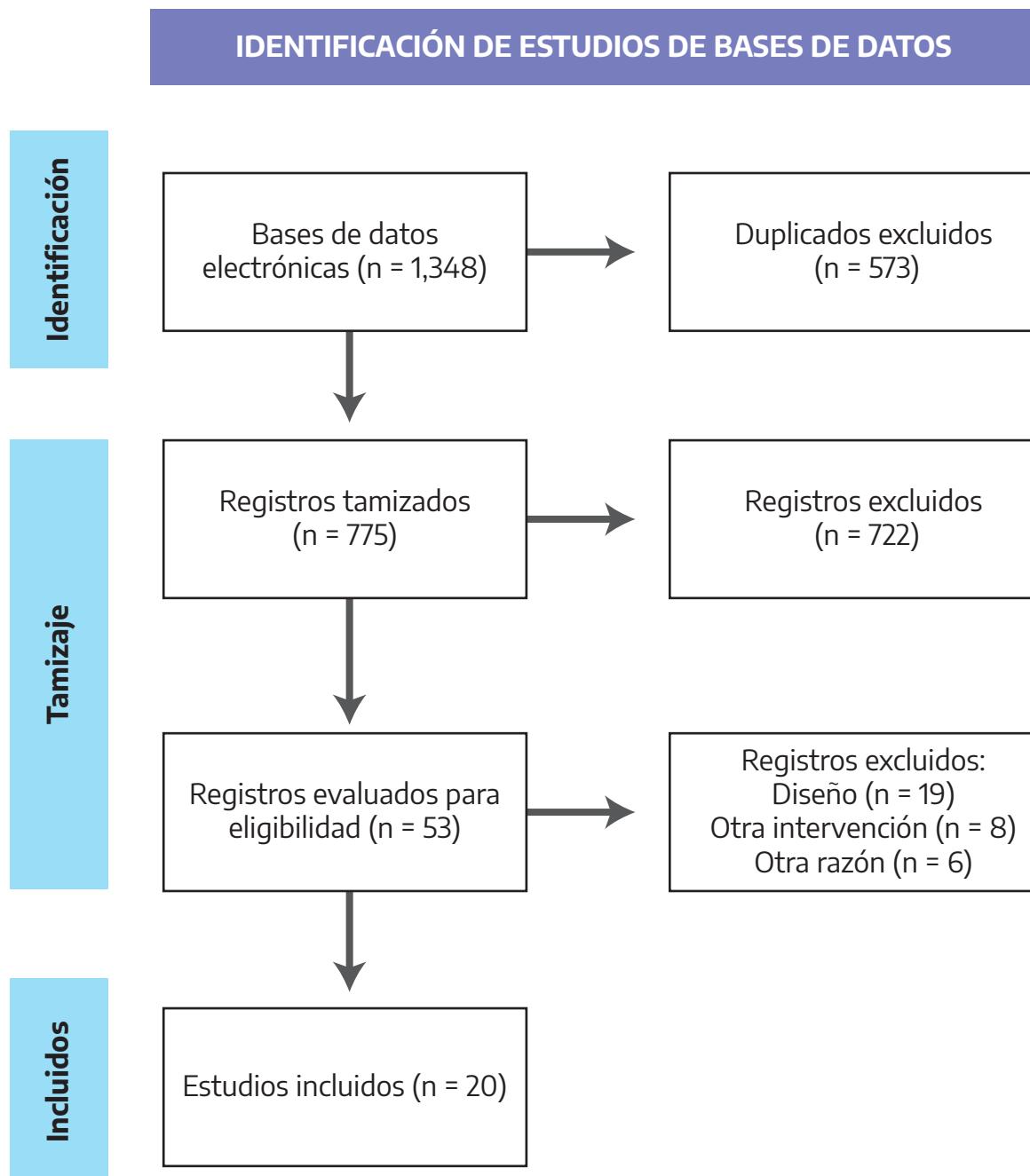
**Tabla 3:** Resultado de la votación al panel de expertos en la CAPAFiQ.

Desenlace	Valoración grupal	Incluir en el perfil de evidencia
Sobrevida	9	SI
Calidad de Vida (CFQ-R)*	9	SI
Episodios de exacerbaciones respiratorias	8,5	SI
Eventos adversos severos (que comprometen la vida, incapacitantes o que persisten a pesar de haber discontinuado el fármaco)	8,5	SI
Cambio relativo y absoluto del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1%) predicho respecto del estado basal	8,25	SI
Aumento del peso corporal/Índice de Masa Corporal (IMC)	7,125	SI
Tiempo hasta la primer exacerbación pulmonar	6,625	SI
Niveles de Cl- en sudor (cambio desde el basal)	6,125	NO
Eventos adversos leves y moderados	6	NO
Disminución en la utilización de tratamientos de sostén (medicamentos de rescate para las exacerbaciones, etc.)	6	NO

\*Calidad de Vida (CFQ-R): El Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) es un cuestionario diseñado específicamente para personas con FQ, que fue inicialmente desarrollado en Francia y traducido a diferentes idiomas. El CFQ-R se desarrolló para evaluar los efectos de la enfermedad y sus tratamientos en el funcionamiento diario en varios dominios, por ejemplo: síntomas respiratorios, funcionamiento físico y vitalidad.<sup>13</sup>

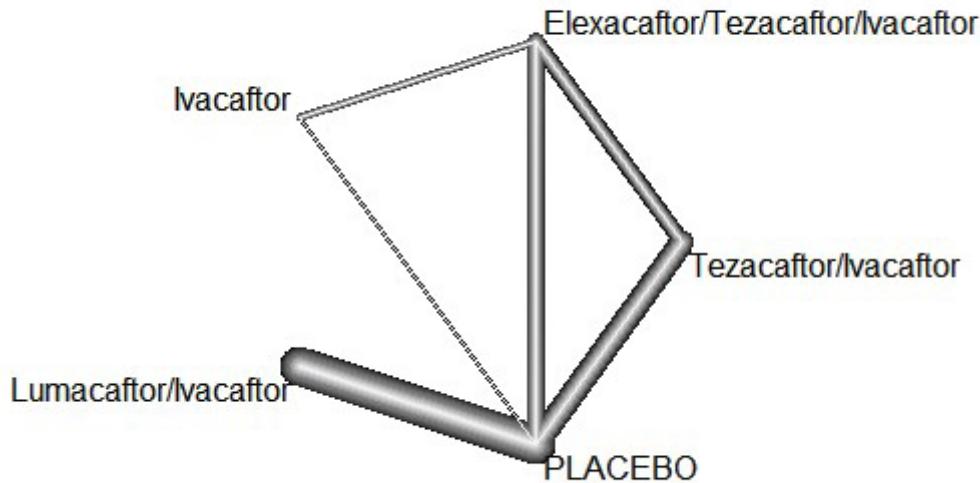
### 3. RESULTADOS

Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



## 4. METAANÁLISIS EN RED

**Figura 2:** Metaanálisis en red para moduladores para mutaciones del F508del.



En este caso se grafican las comparaciones directas. El grosor de las líneas indica el número de participantes para cada comparación. Para la estimación de la certeza en la estimación de los efectos para cada desenlace y cada una de las comparaciones se tomó el bucle de primer orden de la red, que incluye las comparaciones tezacaftor/ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor y placebo). Para cada una se utilizó la mejor estimación de efecto. El resultado de las estimaciones de efecto para el desenlace CFQ-R dicotomizado para una diferencia mínima importante de 4, se observa en la siguiente tabla.

**Tabla 4:** Estimaciones en RED. Moduladores para el desenlace CFQ-R dicotomizado para un cambio de 4 puntos en la calidad de vida.

Comparación			k	nma	direct	indir.	p-
value	vs	Ivacaftor	1	1.11	1.11	.	.
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	vs	Lumacaftor/Ivacaftor	0	0.83	.	0.83	.
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	vs	PLACEBO	1	1.20	0.74	2.27	0.03
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	vs	Tezacaftor/Ivacaftor	2	0.90	1.29	0.42	0.03
Ivacaftor	vs	Lumacaftor/Ivacaftor	0	0.74	.	0.74	.
Ivacaftor	vs	PLACEBO	1	1.08	.	1.08	.
Ivacaftor	vs	Tezacaftor/Ivacaftor	0	0.81	.	0.81	.
Lumacaftor/Ivacaftor	vs	PLACEBO	4	1.45	1.45	.	.
Lumacaftor/Ivacaftor	vs	Tezacaftor/Ivacaftor	0	1.08	.	1.08	.
Tezacaftor/Ivacaftor	vs	PLACEBO	2	1.35	1.75	0.57	0.03
Tezacaftor/Ivacaftor	vs	PLACEBO	2	1.33	1.75	0.57	0.03

**Tabla 5:** Estimaciones en RED. Comparación entre moduladores para el desenlace CFQ-R dicotomizado para un cambio de 4 puntos en la calidad de vida.

<b>Elexacaftor/Tezacaftor / Ivacaftor</b>	3.1 (1.2-8.1)	.	2.1 (1.0-4,5)	3.9 (2,3-6.55)
2.6 (1.1-6.5)	<b>Ivacaftor</b>	.	4.2 (0.3-56.9)	.
2.5 (1.3-5.0)	1.0 (0.3-2.9)	<b>Lumacaftor/Ivacaftor</b>	1.5 (1.0-2.2)	.
3.7 (2.1- 6.5)	1.4 (0.5-4)	1.5 (1.0-2.2)	<b>PLACEBO</b>	0.6 (0.3-1)
3.31 (2.02-5.41)	1.1 (0.4-3.1)	1.1 (0.6-2.1)	0.8 (0.5-1.3)	<b>Tezacaftor/Ivacaftor</b>

A la derecha de la tabla se encuentran las estimaciones directas (en el caso que existan) y a la izquierda de la tabla las comparaciones indirectas o en red.

**Tabla 6:** Ranking: P-Score

	P-score (e.fijos)	P-score (e. aleatorios)
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	0.9057	0.9050
Ivacaftor	0.7148	0.6934
Tezacaftor/Ivacaftor	0.5357	0.4481
Lumacaftor/Ivacaftor	0.3155	0.4098
PLACEBO	0.0283	0.0438

El aporte de la evidencia indirecta para la estimación de la calidad de vida (CFQ-R) fue pequeño para las comparaciones directas. Las combinaciones de moduladores y potenciadores probablemente sean más efectivas que placebo (MODERADA CERTEZA). La combinación de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor podría ser más efectivas que el resto de los moduladores en combinación (BAJA CERTEZA).

Cambio relativo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1%) predicho respecto del estado basal

**Tabla 7:** Comparaciones directas, indirectas y en red para el desenlace VEF1. Medido en diferencia de medias o MD (IC 95%)

<b>Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor</b>	5.8 ( 0.9-10.7)	.	14.3 (9.2-19.4)	5.6 (2.2-9)
7.2 ( 3.4-11.0)	<b>Ivacaftor</b>	.	1.7 (-3.2-6.6)	.
7.6 (3.9-11.2)	0.4 (-3.9-4.6)	<b>Lumacaftor/Ivacaftor</b>	2.8 (0.8-4.7)	.
10.3 (7.3-13.4)	3.1 (-0.7-6.9)	2.8 (0.8-4.7)	<b>PLACEBO</b>	-2.6 ( -5.8-0.5)
6.7 (3.9-9.6)	-0.5 (-4.7-3.7)	-0.9 ( -4.2-2.5)	-3.6 (-6.4-0.9)	<b>Tezacaftor/Ivacaftor</b>

A la derecha de la tabla se encuentran las estimaciones directas (en el caso que existan) y a la izquierda de la tabla las comparaciones indirectas o en red.

**Tabla 8:** Ranking de moduladores para mutaciones del F508del. Desenlace: VEF1

	P-score (random)
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	10.000
Tezacaftor/Ivacaftor	0.5696
Ivacaftor	0.4795
Lumacaftor/Ivacaftor	0.4356
PLACEBO	0.0153

## 5. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS (SOF - SYNTHESIS OF FINDINGS)

### 1. Tablas de resumen de hallazgos (SoF - Synthesis of Findings)

Ivacaftor comparado con cuidados estándar sin otros moduladores (comparador no activo) para Mayores de 6 años de edad y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R

Paciente o población : Mayores de 6 años de edad y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R

Intervención: Ivacaftor

Comparación: cuidados estándar sin otros moduladores (comparador no activo)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con cuidados estándar sin otros moduladores (comparador no activo)	Riesgo con Ivacaftor				
Mortalidad - no reportado	No se reportaron eventos durante el seguimiento en los estudios evaluados			-	-	
Calidad de vida (dominio respiratorio). MID 4. Desenlace dicotomizado (CFQ-R) evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas	1 por 1000	4 por 1000 (0 a 729)	OR 2.75 (0.00 a 1909.00) <sup>1,2</sup>	151 (9 ECAs) <sup>1,2</sup>	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b,c</sup>	Ivacaftor podría incrementar/tener poco a ningún efecto en calidad de vida (dominio respiratorio), pero la evidencia es muy incierta.
Calidad de vida (dominio respiratorio) evaluado con : MD	La puntuación media ajustada del dominio respiratorio del CFQ-R fue un 8,40 % superior (2,17 % superior a 14,63 % superior) en el grupo de ivacaftor.			69 (1 ECA) <sup>3</sup>	⊕⊕○○ Baja <sup>a,c,d</sup>	Ivacaftor es probable que incremente la calidad de vida (dominio respiratorio).
Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD)	El FEV1 medio ajustado (% teórico) fue un 5,00 % superior (0,24 % inferior a 10,2 % superior) en el grupo de ivacaftor.			69 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a,c,d,e</sup>	Ivacaftor probablemente incremente el cambio en el VEF1 absoluto en relación con el basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con: MD).

Eventos adversos serios	Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en el grupo de placebo fueron: exacerbación pulmonar y tos. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en el grupo de ivacaftor fueron: exacerbación pulmonar, tos, dolor de cabeza, congestión nasal, dolor orofaríngeo, diarrea y aumento del esputo.	69 (1 ECA)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,f</sup>	Ivacaftor podría incrementar/reducir/tener poco a ningún efecto en eventos adversos serios pero la evidencia es muy incierta.
-------------------------	--	---------------	---------------------------------	---

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

### Explicaciones

- a. Se disminuye un nivel debido al riesgo de sesgo de resultados incompletos o el informe selectivo en todos los estudios incluidos
- b. La estimación del efecto pasa por el umbral de beneficio clínico e incluye beneficio importante y beneficio pequeño
- c. Se disminuye dos niveles por imprecisión por la amplitud del IC que incluye beneficio y ausencia de beneficio
- d. El cuerpo de la evidencia analiza sólo personas mayores de 12 años
- e. Se disminuye un nivel por inconsistencia, I<sup>2</sup>=91%, que podría ser explicado por la heterogeneidad genética en la población incluida
- f. Se disminuyen dos niveles por imprecisión y fragilidad. La amplitud del IC y el escaso número de eventos. El efecto incluye ausencia de riesgo y riesgo importante. No se alcanza el TOI

### Referencias

- 1.Ramsey BW, Davies J,McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. New England Journal of Medicine 2011; BD170b, 365(18):1663-72.,[CFGD, Register, ].
- 2.Ramsey BW, Davies J,McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011, doi:10.1056/NEJMoa1105185, 365(18):1663-1672..
- 3.Flume, Patrick A., Suthoff, Ellison D., Kosinski, Mark, Marigowda, Gautham, Quittner, Alexandra L.. Measuring recovery in health-related quality of life during and after pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. 2019.

**Ivacafor comparado con cuidados estándar sin otros moduladores (comparador no activo) para personas con FQ en mayores a 6 años de edad con una mutación (clase IV) en CFTR: R117H**

**Paciente o población :** personas con FQ en mayores a 6 años de edad con una mutación (clase IV) en CFTR: R117H

**Intervención:** Ivacaftor

**Comparación:** cuidados estándar sin otros moduladores (comparador no activo)

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza	Qué pasa
			Diferencia		
Mortalidad - no reportado	No se reportaron eventos en el estudio evaluado.		-		
Calidad de vida (dominio respiratorio). MID 4. Desenlace dicotomizado (CFQ-R) evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas Nº de participantes : 69 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 65.0</b> (4.2 a 995.0)	0.3% <b>18.6%</b> (1.2 a 100)	<b>18.3% más</b> (0.9 más a 284 más )	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b,c</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ivacaftor en la calidad de vida (dominio respiratorio).
Calidad de vida (dominio respiratorio). Cambio desde el inicio del tratamiento) relativo en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD) Nº de participantes : 140 (1 ECA)			El cambio del dominio respiratorio de la calidad de vida (CFQ-R) medido como diferencia de media (MD) en relación con el basal fue 8.4 (2.17 a 14.61) puntos superior en el grupo ivacaftor en relación con el grupo placebo.	⊕○○○ Muy baja <sup>c,d,e</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ivacaftor en la calidad de vida (dominio respiratorio).
Cambio en el VEF1 relativo en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD) Nº de participantes : 140 (2 ECAs)			El cambio en el VEF1 en relación con el basal fue 5.0% (-0.24 a 10.31) superior en el grupo ivacaftor en relación con el grupo placebo.	⊕⊕○○ Baja <sup>c,e,f</sup>	Ivacafor podría aumentar el VEF1 absoluto medido como cambio en puntos porcentuales respecto al valor basal
Eventos adversos graves Nº de participantes : 140 (1 ECA)			Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en el grupo de placebo fueron: exacerbación pulmonar y tos. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en el grupo de ivacaftor fueron: exacerbación pulmonar, tos, dolor de cabeza, congestión nasal, dolor orofaríngeo, diarrea y aumento del esputo.	⊕○○○ Muy baja <sup>c</sup>	Existe incertidumbre en el efecto del tratamiento con ivacaftor sobre los eventos adversos graves.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **RR:** Razón de riesgo

**Ivacaftor comparado con cuidados estándar sin otros moduladores (comparador no activo) para personas con FQ en mayores a 6 años de edad con una mutación (clase IV) en CFTR: R117H**

**Paciente o población :** personas con FQ en mayores a 6 años de edad con una mutación (clase IV) en CFTR: R117H

**Intervención:** Ivacaftor

**Comparación:** cuidados estándar sin otros moduladores (comparador no activo)

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza	Qué pasa
			Diferencia		

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Explicaciones**

- Se disminuye un nivel por alto riesgo de sesgo debido a reporte selectivo y problemas con el cegamiento.
- La estimación del efecto pasa por el umbral de beneficio clínico e incluye beneficio importante y beneficio pequeño
- Se disminuye dos niveles por imprecisión por la amplitud del IC que incluye beneficio y ausencia de beneficio
- Se disminuye un nivel por inconsistencia,  $I^2=89\%$ , que podría ser explicado por la heterogeneidad genética en la población incluida
- El cuerpo de la evidencia analiza sólo personas mayores de 12 años
- Se disminuye un nivel por inconsistencia,  $I^2=91\%$ , que podría ser explicado por la heterogeneidad genética en la población incluida

**Referencias**

- 1.Moss RB, Flume PA, Elborn JS, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2015; doi:10.1016/S2213-2600(15)00201-5, 3(7):524-533..

**Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas comparado con cuidados estándar u otros moduladores para personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR

**Intervención:** Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas

**Comparación:** cuidados estándar u otros moduladores

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza	Qué pasa
			Diferencia		
Mortalidad - no reportado	En el cuerpo de la evidencia no fue reportada la mortalidad para esta población			-	
Calidad de vida: CFQ-R evaluado con : MD (SE) dicotomizado. MID: 4 Nº de participantes : 204 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>OR 1.52</b> (1.05 a 1.99)	44.6%	<b>55.0%</b> (45.8 a 61.5)	<b>10.4% más</b> (1.2 más a 17 más )	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Calidad de vida: CFQ-R (evaluado con : MD (SE) MID: 4) seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes : 204 (1 ECA) <sup>1</sup>	-	La media calidad de vida: CFQ-R (evaluado con : MD (SE) MID: 4) era <b>-0.01</b> MD	-	<b>MD 2.5 MD más alto.</b> (0.1 más alto. a 5.1 más alto.)	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>

Lumacaftor + ivacaftor podría aumentar la calidad de vida medida en CFQ-R

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NACIONAL

**Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas comparado con cuidados estándar u otros moduladores para personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR

**Intervención:** Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas

**Comparación:** cuidados estándar u otros moduladores

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Cambio en el VEF1 relativo en relación al basal evaluado con : MD Nº de participantes : 1829 (3 ECAs) <sup>2,3,4</sup>	-	La media cambio en el VEF1 relativo en relación al basal era <b>-1.5 MD</b>	-	<b>MD 4.8 MD más alto.</b> (3.7 más alto. a 5.9 más alto.)	⊕⊕⊕○ Modera-d <sup>e</sup>	Lumacaftor + ivacaftor probablemente aumente el VEF1 relativo en relación con la medición basal
Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal evaluado con : MD (SE) seguimiento: rango 8 semanas a 48 semanas Nº de participantes : 1829 (3 ECAs) <sup>2,3,4</sup>	-	La media cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal era <b>-1.07 MD</b>	-	<b>MD 2.87 MD más alto.</b> (2.23 más alto. a 3.51 más alto.)	⊕⊕⊕○ Modera-d <sup>c,d</sup>	Lumacaftor + ivacaftor probablemente aumente el VEF1 absoluto en relación con la medición basal
Eventos adversos graves evaluado con : personas que presenten alguna exacerbación respiratoria durante el período de seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes : 204 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1.16</b> (0.54 a 2.46)	10.9%	<b>12.6%</b> (5.9 a 26.8)	<b>1.7% más</b> (5 menos a 15.9 más )	⊕⊕○○ Baja <sup>f,g,h</sup>	Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas podría dar como resultado una diferencia pequeña a ninguna diferencia en eventos adversos graves.
Exacerbaciones respiratorias evaluado con : personas que presenten alguna exacerbación respiratoria durante el período de seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes : 204 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1.43</b> (0.75 a 2.74)	12.9%	<b>18.4%</b> (9.7 a 35.3)	<b>5.5% más</b> (3.2 menos a 22.4 más )	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en exacerbaciones respiratorias.

**Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas comparado con cuidados estándar u otros moduladores para personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR

**Intervención:** Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas

**Comparación:** cuidados estándar u otros moduladores

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza	Qué pasa
			Diferencia		
Índice de masa corporal (IMC) evaluado con : cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento: rango 8 semanas a 24 semanas Nº de participantes : 204 (2 ECAs) <sup>1,4</sup>	-	La media índice de masa corporal era 0.1 MD	-	MD 0.1 MD más alto. (0.1 menor a 0.3 más alto.)	⊕⊕○○ Baja <sup>1</sup> Lumacaftor más Ivacaftor 200/150 mg cada 12 horas podría dar como resultado una diferencia pequeña a ninguna diferencia en índice de masa corporal .

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **OR:** Razón de momios; **RR:** Razón de riesgo

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

## Explicaciones

- Imprecisión muy seria, resultados de un sólo ECA que evalúa la población objetivo
- El efecto medido pasa por el umbral de eficacia clínica e incluye efecto pequeño y no efecto
- El intervalo de confianza es muy amplio incluyendo un beneficio pequeño y ausencia de beneficio
- La población de los estudios incluidos son mayores de 12 años con mutaciones homocigotas o heterocigota del F508del
- Se disminuye un nivel por imprecisión porque el intervalo de confianza incluye efecto importante y efecto pequeño o no efecto
- Fragilidad en el desenlace por el número de eventos en ambas ramas
- Se disminuyen dos niveles por imprecisión, dado que el intervalo de confianza es muy amplio incluyendo daño significativo, ausencia de beneficio y beneficio importante
- Amplio IC que atraviesa los umbrales clínicos de beneficio propuestos
- se disminuye dos niveles por imprecisión muy severa, debido a que el tamaño de la muestra no se alcanza el tamaño óptimo y el IC incluye no efecto

## Referencias

- 1.Ratjen, Felix, Hug, Christopher, Marigowda, Gautham, Tian, Simon, Huang, Xiaohong, Stanojevic, Sanja, Milla, Carlos E., Robinson, Paul D., Waltz, David, Davies, Jane C., group, VX14-809-109,investigator. 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. 2017.
- 2.Boyle, Michael P., Bell, Scott C., Konstan, Michael W., McColley, Susanna A., Rowe, Steven M., Rietschel, Ernst, Huang, Xiaohong, Waltz, David, Patel, Naimish R., Rodman, David, group, VX09-809-102,study. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. 2014.
- 3.Wainwright, Claire E., Elborn, J. Stuart, Ramsey, Bonnie W., Marigowda, Gautham, Huang, Xiaohong, Cipolli, Marco, Colombo, Carla, Davies, Jane C., De Boeck, Kris, Flume, Patrick A., Konstan, Michael W., McColley, Susanna A., McCoy, Karen, McKone, Edward F., Munck, Anne, Ratjen, Felix, Rowe, Steven M., Waltz, David, Boyle, Michael P., Group, TRAFFIC,Study, Group, TRANSPORT,Study. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. 2015.
- 4.Rowe, Steven M., Liu, Bo, Hill, Aubrey, Hathorne, Heather, Cohen, Morty, Beamer, John R., Accurso, Frank J., Dong, Qunming, Ordoñez, Claudia L., Stone, Anne J., Olson, Eric R., Clancy, John P., Group, VX06-770-101,Study. Optimizing nasal potential difference analysis for CFTR modulator development: assessment of ivacaftor in CF subjects with the G551D-CFTR mutation. 2013.

**Lumacaftor más Ivacaftor 400/250 mg cada 12 horas comparado con cuidados estándar con/sin otros moduladores para personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR

**Intervención:** Lumacaftor más Ivacaftor 400/250 mg cada 12 horas

**Comparación:** cuidados estándar con/sin otros moduladores

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Mortalidad - no reportado	Este desenlace, considerado como crítico por el panel, no fue reportado en el cuerpo de la evidencia evaluada.				-	
CFQ-R dominio respiratorio evaluado con : MD dicotomizado para una DMI de 4 seguimiento: media 48 semanas Nº de participantes : 1108 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1.31</b> (1.13 a 1.50)	39.9%	<b>52.3%</b> (45.1 a 59.8)	<b>12.4% más</b> (5.2 más a 19.9 más )	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a,b</sup>	Lumacaftor + Ivacaftor probablemente aumente la calidad de vida, medida en CFQ-R
CFQ-R dominio respiratorio (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : MD) Nº de participantes : 1108 (1 ECA) <sup>1</sup>	-	La media CFQ-R dominio respiratorio (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : MD) era <b>0.05</b> MD	-	<b>MD 2.67</b> <b>MD más alto.</b> (1.06 más alto. a 4.27 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>c</sup>	
Cambio en el VEF1 relativo en relación con el basal evaluado con : MD seguimiento: media 48 semanas Nº de participantes : 1108 (1 ECA) <sup>1</sup>	-	La media cambio en el VEF1 relativo en relación con el basal era <b>0.01</b> MD	-	<b>MD 5.2 MD más alto.</b> (3.93 más alto. a 6.47 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	Lumacaftor + Ivacaftor probablemente aumente el cambio en el VEF1 relativo en relación con el valor basal
Cambio en el VEF1 absoluto en relación con el basal (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : MD) Nº de participantes : 1108 (1 ECA) <sup>1</sup>	-	La media cambio en el VEF1 absoluto en relación con el basal (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : MD) era <b>0.01</b>	-	<b>MD 3.05</b> <b>más alto.</b> (2.34 más alto. a 3.76 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>c</sup>	Lumacaftor + Ivacaftor probablemente aumente el cambio en el VEF1 absoluto en relación con el valor basal

**Lumacaftor más Ivacaftor 400/250 mg cada 12 horas comparado con cuidados estándar con/sin otros moduladores para personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR

**Intervención:** Lumacaftor más Ivacaftor 400/250 mg cada 12 horas

**Comparación:** cuidados estándar con/sin otros moduladores

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Eventos adversos graves evaluado con : Personas con eventos adversos graves durante el seguimiento: seguimiento: media 48 semanas Nº de participantes : 1908 (2 ECAs) <sup>1,2</sup>	<b>RR 0.72</b> (0.60 a 0.85)	24.9%	<b>17.9%</b> (14.9 a 21.1)	<b>7.0% menos</b> (9.9 menos a 3.7 menos )	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>d</sup>	Lumacaftor más Ivacaftor 400/250 mg cada 12 horas es probable que resulte en una diferencia pequeña a ninguna diferencia en eventos adversos graves.
Tiempo hasta la primer exacerbación - no reportado	El tiempo hasta la primera exacerbación no fue reportado			-	-	
Exacerbaciones pulmonares evaluado con : Participantes que desarrollan exacerbaciones pulmonares seguimiento: seguimiento: media 48 semanas Nº de participantes : 1865 (3 ECAs) <sup>1,2,3</sup>	<b>RR 0.68</b> (0.57 a 0.82)	57.0%	<b>38.8%</b> (32.5 a 46.8)	<b>18.3% menos</b> (24.5 menos a 10.3 menos )	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>e</sup>	Lumacaftor + Ivacaftor probablemente reduzca las exacerbaciones pulmonares
Índice de masa corporal evaluado con : cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento: seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes : 125 (1 ECA) <sup>4</sup>	-	La media índice de masa corporal era <b>0.3</b>	-	<b>MD 1.5 más alto.</b> (0.3 menor a 3.3 más alto.)	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	Lumacaftor más Ivacaftor 400/250 mg cada 12 horas podría dar como resultado una diferencia pequeña a ninguna diferencia en índice de masa corporal.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **RR:** Razón de riesgo

#### Grados de evidencia del GRADE Working Group

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

### Explicaciones

- a. Se disminuye un nivel por tratarse de un análisis de subgrupo
- b. Se disminuye un nivel por imprecisión dado que el IC del efecto incluye beneficio significativo y ausencia de beneficio
- c. Se disminuye un nivel por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto incluye un efecto pequeño y ausencia de beneficio
- d. Se disminuye dos niveles por imprecisión porque el IC del efecto implica beneficio significativo y pequeño
- e. Se disminuye un nivel por imprecisión debido a que el IC es amplio e incluye beneficios importantes y modestos (MID 15% enfoque mínimamente contextualizado)

### Referencias

1. Wainwright, Claire E., Elborn, J. Stuart, Ramsey, Bonnie W., Marigowda, Gautham, Huang, Xiaohong, Cipolli, Marco, Colombo, Carla, Davies, Jane C., De Boeck, Kris, Flume, Patrick A., Konstan, Michael W., McColley, Susanna A., McCoy, Karen, McKone, Edward F., Munck, Anne, Ratjen, Felix, Rowe, Steven M., Waltz, David, Boyle, Michael P., Group, TRAFFIC, Study, Group, TRANSPORT, Study. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. 2015.
2. Ratjen, Felix, Hug, Christopher, Marigowda, Gautham, Tian, Simon, Huang, Xiaohong, Stanojevic, Sanja, Milla, Carlos E., Robinson, Paul D., Waltz, David, Davies, Jane C., group, VX14-809-109, investigator. 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. 2017.
3. Boyle, Michael P., Bell, Scott C., Konstan, Michael W., McColley, Susanna A., Rowe, Steven M., Rietschel, Ernst, Huang, Xiaohong, Waltz, David, Patel, Naimish R., Rodman, David, group, VX09-809-102, study. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. 2014.

**Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs comparado con cuidados estándar con/sin otros modulares para personas con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos heterocigotos para mutaciones distintas a F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para mutaciones distintas a F508del en CFTR

**Intervención:** Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs

**Comparación:** cuidados estándar con/sin otros modulares

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Mortalidad - no reportado	No reportado			-		
Calidad de vida (dominio respiratorio) evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento (OR dicotomizado) MID 4 seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes : 168 (1 ECA) <sup>1,2</sup>	<b>OR 1.36</b> (0.85 a 1.87)	49.4%	<b>57.1%</b> (45.4 a 64.6)	<b>7.6% más</b> (4 menos a 15.2 más )	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>	Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en calidad de vida (dominio respiratorio) .
Calidad de vida (dominio respiratorio) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento MID 4) (MD) Nº de participantes : 168 (1 ECA)	-	La media calidad de vida (dominio respiratorio) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento MID 4) era <b>3.8 MD</b>	-	<b>MD 2.1 MD más alto.</b> (1.2 menor a 5.4 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	
Cambio en el VEF1 relativo en relación al basal evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes : 168 (1 ECA)	-	La media cambio en el VEF1 relativo en relación al basal era <b>0.1 MD</b>	-	<b>MD 2 MD más alto.</b> (0.8 menor a 4.8 más alto.)	⊕⊕○○ Baja <sup>c</sup>	Tezacaftor + ivacaftor podría aumentar el VEF1 relativo medido como cambio en relación con el valor basal
Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes : 168 (1 ECA)	-	La media cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal era <b>-0.1 MD</b>	-	<b>MD 1.1 MD más alto.</b> (0.4 menor a 2.6 más alto.)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,c</sup>	Tezacaftor + ivacaftor podría aumentar el VEF1 absoluto medido como cambio en relación con el valor basal

**Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs comparado con cuidados estándar con/sin otros modulares para personas con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos heterocigotos para mutaciones distintas a F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para mutaciones distintas a F508del en CFTR

**Intervención:** Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs

**Comparación:** cuidados estándar con/sin otros modulares

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Eventos adversos serios evaluado con : personas con eventos adversos serios seguimiento: media 12 semana Nº de participantes : 168 (1 ECA)	<b>RR 1.84</b> (0.64 a 5.27)	5.9%	<b>10.8%</b> (3.8 a 31)	<b>4.9% más</b> (2.1 menos a 25.1 más )	⊕⊕○○ Baja <sup>a,c</sup>	Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en eventos adversos serios.
Exacerbaciones pulmonares evaluado con : tasa anual Nº de participantes : (1 ECA) <sup>1,2</sup>		La diferencia en la tasa de exacerbaciones entre los grupos de intervención y control reportados en Munck y cols. fue de HR 0.98 (IC95% 0.55 a 1.76).			⊕○○○ Muy baja <sup>a,c</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs en exacerbaciones pulmonares.
Participantes que desarrollan exacerbaciones pulmonares - no reportado	No reportado			-	-	-
Cambio en el índice de masa corporal evaluado con : MD. Cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento: media 12 semana Nº de participantes : 168 (1 ECA) <sup>1</sup>	-	La media cambio en el índice de masa corporal era <b>0.22 MD</b>	-	<b>MD 0.08</b> <b>MD menor</b> (0.27 menor a 0.11 más alto.)	⊕○○○ Muy baja <sup>a</sup>	Tezacaftor + ivacaftor podría no tener efecto sobre el IMC
<p><b>El riesgo en el grupo de intervención</b> (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el <b>efecto relativo</b> de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).</p> <p><b>CI:</b> Intervalo de confianza ; <b>MD:</b> Diferencia media; <b>OR:</b> Razón de momios; <b>RR:</b> Razón de riesgo</p> <p><b>Grados de evidencia del GRADE Working Group</b></p> <p><b>Alta certeza:</b> Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto</p> <p><b>Certeza moderada:</b> Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente</p> <p><b>Certeza baja:</b> Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.</p> <p><b>Certeza muy baja:</b> Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto</p>						

## Explicaciones

- a. La población analizada en el estudio es mayor a 12 años.
- b. La estimación cruza el umbral de beneficio y clínico y de no efecto. Imprecisión muy severa.
- c. Se disminuyen dos niveles por imprecisión debido a fragilidad en los eventos y al tamaño óptimo no alcanzado

## Referencias

- 1.Munck A, Mayell SJ,Winters V,Shawcross A,Derichs N,Parad R,Barben J,Southern KW, . . ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening.. J Cyst Fibros. ; 2015.

2.Taylor-Cousar, Jennifer L., Munck, Anne, McKone, Edward F., van der Ent, Cornelis K., Moeller, Alexander, Simard, Christopher, Wang, Linda T., Ingenito, Edward P., McKee, Charlotte, Lu, Yimeng, Lekstrom-Himes, Julie, Elborn, J. Stuart. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. 2017.

**Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs comparado con cuidados estándar con/sin otros moduladores para ¿Debería usarse elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR?**

**Paciente o población :** ¿Debería usarse elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR?

**Intervención:** Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs

**Comparación:** cuidados estándar con/sin otros moduladores

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Cambio en el puntaje de calidad de vida, dominio respiratorio (CFQ-R) evaluado con : OR (dicotomizado para MID 4) seguimiento: media 24 semanas Nº de participantes : 121 (1 ECA) <sup>1</sup>	OR 1.40 (0.96 a 2.04)	41.0%	49.3% (40 a 58.6)	8.3% más (1 menos a 17.6 más )	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>	Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs podría incrementar cambio en el puntaje de calidad de vida, dominio respiratorio .
Cambio en el puntaje de calidad de vida, dominio respiratorio (evaluado con : CFQ-R) evaluado con : MD Nº de participantes : 121 (1 ECA) <sup>1</sup>	-	La media cambio en el puntaje de calidad de vida, dominio respiratorio (evaluado con : CFQ-R) era 0	-	MD 5.5 más alto. (1 más alto. a 10 más alto.)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,c,d</sup>	
Cambio en el VEF1 (VEF1) evaluado con : MD en pp de cambio desde el basal Nº de participantes : 121 (1 ECA) <sup>1</sup>	-	La media cambio en el VEF1 era 0	-	MD 11 más alto. (6.9 más alto. a 15.1 más alto.)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,e</sup>	Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor podría aumentar el VEF1 referido como cambio en puntos porcentuales respecto al basal

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **OR:** Razón de momios

#### Grados de evidencia del GRADE Working Group

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

#### Explicaciones

- Estudio abierto. Riesgo de sesgo derivado del proceso de randomización para los desenlaces cambio en el VEF1 y cambio en el CFQ-R
- Se disminuye un nivel de confianza porque el intervalo de confianza cruza el umbral de no efecto
- Se disminuye un nivel por tratarse de evidencia indirecta, dado que el cuerpo de la evidencia sólo incluye personas mayores de 12 años
- Se disminuye un nivel adicional por la amplitud del IC
- Información proveniente de un estudio único

#### Referencias

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NACIONAL

1. Middleton, Peter G., Mall, Marcus A., Dřevínek, Pavel, Lands, Larry C., McKone, Edward F., Polineni, Deepika, Ramsey, Bonnie W., Taylor-Cousar, Jennifer L., Tullis, Elizabeth, Vermeulen, François, Marigowda, Gautham, McKee, Charlotte M., Moskowitz, Samuel M., Nair, Nitin, Savage, Jessica, Simard, Christopher, Tian, Simon, Waltz, David, Xuan, Fengjuan, Rowe, Steven M., Jain, Raksha, Group, VX17-445-102, Study. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. 2019.

**Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs comparado con tezacaftor + ivacaftor para personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR

**Intervención:** Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs

**Comparación:** tezacaftor + ivacaftor

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza	Qué pasa
			Diferencia		
Mortalidad - no reportado	La mortalidad no fue reportada en los estudios		-		
CFQ-R (Calidad de vida, dominio respiratorio) (CFQ-R) evaluado con : Parámetro dicotomizado (Diferencia mínima importante: 4) Nº de participantes : 270 (2 ECAs) <sup>1,2</sup>	<b>RR 3.31</b> (2.02 a 5.41)	6.8%	<b>22.4%</b> (13.7 a 36.6)	<b>15.6% más</b> (6.9 más a 29.8 más )	⊕⊕⊕ Alta
CFQ-R (Calidad de vida, dominio respiratorio) (seguimiento: media hasta 24 semanas; evaluado con : Diferencia de medias (CFQ-R) evaluado con : MD Nº de participantes : 270 (2 ECAs)	-	La media CFQ-R (Calidad de vida, dominio respiratorio) (seguimiento: media hasta 24 semanas; evaluado con : Diferencia de medias era <b>-0.225</b> puntos	-	<b>MD 12.79 puntos más alto.</b> (4 más alto. a 21.6 más alto.)	⊕⊕⊕ Alta
Cambio en el VEF1 relativo con respecto al basal (VEF1 relativo) evaluado con : MD seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas Nº de participantes : 270 (2 ECAs) <sup>1,2,3</sup>	-	La media cambio en el VEF1 relativo con respecto al basal era <b>0.125</b> puntos	-	<b>MD 5.93 puntos más alto.</b> (1.91 menor a 13.77 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderada

**Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs comparado con tezacaftor + ivacaftor para personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR**

**Paciente o población :** personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR

**Intervención:** Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs

**Comparación:** tezacaftor + ivacaftor

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Eventos adversos graves evaluado con : número de personas con eventos graves seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas Nº de participantes : 768 (2 ECAs) <sup>1,2,3</sup>	RR 0.62 (0.42 a 0.93)	13.9%	8.6% (5.8 a 12.9)	5.3% menos (8 menos a 1 menos )	⊕⊕⊕○ Moderada	Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs probablemente no aumente los eventos adversos graves.
Exacerbaciones respiratorias evaluado con : personas con exacerbaciones durante el seguimiento seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas Nº de participantes : 661 (2 ECAs) <sup>1,3</sup>	RR 0.45 (0.34 a 0.61)	31.2%	14.0% (10.6 a 19)	17.2% menos (20.6 menos a 12.2 menos )	⊕⊕⊕○ Moderada	Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs probablemente reduce las exacerbaciones respiratorias
Índice de masa corporal (IMC) seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas Nº de participantes : 403 (2 ECAs) <sup>3</sup>	-	La media índice de masa corporal era 0.09 MD	-	MD 1.04 MD más alto. (0.85 más alto. a 1.23 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a,e</sup>	Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 mg cada 12 hs es probable que resulte en una diferencia pequeña a ninguna diferencia en índice de masa corporal.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **RR:** Razón de riesgo

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Explicaciones**

- La evidencia para este desenlace se califica como indirecta debido a que el cuerpo de la misma incluye sólo personas mayores de 12 años
- A pesar de que la mayor parte del efecto absoluto se encuentra por encima del umbral (MID 4), el intervalo de confianza atraviesa la línea de efecto nulo
- Se restan dos niveles por imprecisión debido a la amplitud del intervalo de confianza
- Fragilidad debido al escaso número de eventos en ambas ramas
- Evidencia proveniente de un único estudio

### Referencias

1. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, Mc Bennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni D, . . VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. . N Engl J Med. ; 2021.
2. Heijerman, Harry G. M., McKone, Edward F., Downey, Damian G., Van Braeckel, Eva, Rowe, Steven M., Tullis, Elizabeth, Mall, Marcus A., Welter, John J., Ramsey, Bonnie W., McKee, Charlotte M., Marigowda, Gautham, Moskowitz, Samuel M., Waltz, David, Sosnay, Patrick R., Simard, Christopher, Ahluwalia, Neil, Xuan, Fengjuan, Zhang, Yaohua, Taylor-Cousar, Jennifer L., McCoy, Karen S., Group, VX17-445-103, Trial. 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. 2019.
3. Middleton, Peter G., Mall, Marcus A., Dřevínek, Pavel, Lands, Larry C., McKone, Edward F., Polineni, Deepika, Ramsey, Bonnie W., Taylor-Cousar, Jennifer L., Tullis, Elizabeth, Vermeulen, François, Marigowda, Gautham, McKee, Charlotte M., Moskowitz, Samuel M., Nair, Nitin, Savage, Jessica, Simard, Christopher, Tian, Simon, Waltz, David, Xuan, Fengjuan, Rowe, Steven M., Jain, Raksha, Group, VX17-445-102, Study. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. 2019.

# ANEXO 5 | PREGUNTAS CLÍNICAS, MARCO ETD Y RESUMEN DE EVIDENCIA

## MARCO ETD (EVIDENCE TO DECISION)

### PICO 1 ¿DEBERÍA USARSE IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ MAYORES DE 6 AÑOS DE EDAD CON MUTACIONES CLASE III EN CFTR?

<b>Población</b>	"personas con FQ mayores de 6 años de edad y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R"
<b>Intervención</b>	Ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 1.

Problema	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	Costos altos	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí

## PICO 2 ¿DEBERÍA USARSE IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ MAYORES A 6 AÑOS DE EDAD CON MUTACIONES CLASE IV EN CFTR?

<b>Población</b>	personas con FQ en mayores a 6 años de edad con una mutación (clase IV) en CFTR: R117H
<b>Intervención</b>	Ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 2.

Problema	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	Costos altos	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí

### **PICO 3 ¿DEBERÍA USARSE LUMACAFTOR + IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ DE 6 A 11 AÑOS DE EDAD QUE SON HOMOCIGOTOS PARA LA MUTACIÓN F508DEL EN CFTR?**

<b>Población</b>	personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR
<b>Intervención</b>	Lumacaftor + ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 3.

Problema	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	<b>Pequeño</b>	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	<b>Baja</b>	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	<b>Probablemente favorece la comparación</b>	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	<b>Costos altos</b>	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	Reducida	<b>Probablemente reducida</b>	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	<b>Probablemente Sí</b>	Sí

**PICO 4 ¿DEBERÍA USARSE LUMACAFTOR + IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ MAYORES DE 12 AÑOS DE EDAD QUE SON HOMOCIGOTOS PARA LA MUTACIÓN F508DEL EN CFTR ?**

<b>Población</b>	personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en CFTR
<b>Intervención</b>	Lumacaftor + ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 4.

Problema	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	Costos altos	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí

**PICO 5 ¿DEBERÍA USARSE TEZACAFTOR + IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ MAYORES DE 6 AÑOS DE EDAD Y QUE SON HOMOCIGOTOS O HETEROGENIOS PARA LA MUTACIÓN F508DEL EN CFTR?**

<b>Población</b>	personas con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR
<b>Intervención</b>	tezacaftor + ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 5.

<b>Problema</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	Possiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	Costos altos	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí

**PICO 6 ¿DEBERÍA USARSE TEZACAFTOR + IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ MAYORES DE 6 AÑOS DE EDAD Y HETEROZIGOTOS PARA MUTACIONES ESPECÍFICAS DISTINTAS A F508DEL EN CFTR ?**

<b>Población</b>	personas con FQ mayores de 6 años de edad con mutaciones específicas distintas a F508del en CFTR
<b>Intervención</b>	tezacaftor + ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 6.

<b>Problema</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	-	Trivial	<b>Pequeño</b>	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	<b>No se incluyen estudios</b>		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	<b>Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</b>	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	<b>Costos altos</b>	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	<b>Favorece la comparación</b>	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	<b>Reducida</b>	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	<b>Probablemente NO</b>	<b>Probablemente Sí</b>	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	<b>Probablemente Sí</b>	Sí

## PICO 7 ¿DEBERÍA USARSE ELEXACAFTOR + TEZACAFTOR + IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ DE 6 A 11 AÑOS DE EDAD QUE SON HOMOCIGOTOS O HETEROGENIOS PARA LA MUTACIÓN F508DEL EN CFTR?

<b>Población</b>	personas con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR
<b>Intervención</b>	elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 7.

<b>Problema</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	Costos altos	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí

**PICO 8 ¿DEBERÍA USARSE ELEXACAFTOR + TEZACAFTOR + IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ MAYORES DE 12 AÑOS DE EDAD QUE SON HOMOCIGOTOS O HETEROGENIOS PARA LA MUTACIÓN F508DEL EN CFTR?**

<b>Población</b>	personas con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en CFTR
<b>Intervención</b>	elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

**Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 8.**

<b>Problema</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	Costos altos	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	No se sabe	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí

## PICO 9 ¿DEBERÍA USARSE ELEXACAFTOR + TEZACAFTOR + IVACAFTOR EN PERSONAS CON FQ MAYORES DE 6 AÑOS DE EDAD Y HOMOCIGOTOS O HETEROGENIOS PARA LAS MUTACIONES DE CLASE I, III Y IV?

<b>Población</b>	Personas con FQ mayores de 6 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para las mutaciones de Clase I, III y IV.
<b>Intervención</b>	elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor
<b>Comparador</b>	Mejor estándar de cuidado o placebo
<b>Resultados</b>	Calidad de vida, cambio en el VEF1 respecto al basal, Eventos Adversos graves

Tabla de Evidencia a la Decisión: PICO 9.

<b>Problema</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	Probablemente Sí	Sí
<b>Efectos deseables</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	-	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Efectos indeseables</b>	No se sabe	Varía	-	Trivial	<b>Pequeño</b>	Moderado	Grande
<b>Certeza de la evidencia</b>	<b>No se incluyen estudios</b>		-	Muy baja	Baja	Moderada	Alta
<b>Valores</b>	...		-	Importante incertidumbre o variabilidad	<b>Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</b>	Probablemente no importante incertidumbre o variabilidad	Sin importante incertidumbre o variabilidad
<b>Balance de efectos</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Recursos requeridos</b>	No se sabe	Varía	<b>Costos altos</b>	Costos moderados	Costos o ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros altos
<b>Certeza de los recursos requeridos</b>	No se incluyen estudios		-	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta
<b>Costo-efectividad</b>	<b>No se sabe</b>	Varía	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la opción ni la comparación	Probablemente favorece la opción	Favorece la opción
<b>Equidad</b>	No se sabe	Varía	<b>Reducida</b>	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentada	Aumentada
<b>Aceptabilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	<b>Probablemente NO</b>	Probablemente Sí	Sí
<b>Factibilidad</b>	No se sabe	Varía	-	No	Probablemente NO	<b>Probablemente Sí</b>	Sí

# REFERENCIAS

1. Guía de diagnóstico y tratamiento de personas con fibrosis quística. Actualización Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(1). doi:10.5546/aap.2021.s17
2. Fielbaum Ó. MANEJO ACTUAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2017;28(1):60-71. doi:10.1016/j.rmcclc.2017.02.009
3. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Published 2022. Accessed June 18, 2023. <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
4. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). The Registry. Published 2019. Accessed June 18, 2023. <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>
5. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica/Ministerio de Salud (CONECTEC/MSAL). Moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones Clase II (F508del) en el CFTR. Published 2022. Accessed June 18, 2023. [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores\\_en-fq.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores_en-fq.pdf)
6. Información no publicada del Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ). Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS).
7. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONECTEC). Argentina. gob.ar. Published 2023. Accessed June 24, 2023. <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>
8. Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica. Ministerio de Salud de la Nación. Published 2019. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia-adaptacion-gpc.pdf>
9. GRADE Working Group. Manual GRADE. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation. Versión en español 2017 [Internet]. Published 2017. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>
10. Ministerio de Salud de la Nación. Fibrosis quística. Argentina.gob.ar. Published June 2023. Accessed June 15, 2023. <https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/fibrosis-quistica-de-pancreas>
11. Merative Micromedex ®. Published 2023. Accessed June 18, 2023. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
12. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2020;192(32):E901-E906. doi:10.1503/cmaj.200077
13. Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ); Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) [Internet]. Published 2007. Accessed June 18, 2023. <https://qol.thoracic.org/sections/instruments/ae/pages/cfq-cfq-r.html>
14. Taylor-Cousar, Jennifer L., Munck, Anne, McKone, Edward F., van der Ent, Cornelis K., Moeller, Alexander, Simard, Christopher, Wang, Linda T., Ingenito, Edward P., McKee, Charlotte, Lu, Yimeng, Lekstrom-Himes, Julie, Elborn, J. Stuart. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. 2017
15. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern KW, . . . ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening.. *J Cyst Fibros.* ; 2015.
16. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and –Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):815–25.
17. Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 23];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009841.pub3/abstract>
18. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2019 Nov 23;394(10212):1940–8.

*primero  
la gente*



Ministerio de Salud  
Argentina