



**Ivacaftor, tezacaftor,  
elexacaftor en pacientes con  
fibrosis quística con mutaciones  
genotípicas infrecuentes**

**Informe Rápido de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

**IRETS 2025-042**



Informe Rápido de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

# Ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor en pacientes con fibrosis quística con mutaciones genotípicas infrecuentes

IRETS 2025-042

*La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU) es una institución de derecho público no estatal creada por ley. Tiene a su cargo la elaboración de evaluaciones de tecnologías sanitarias, para contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia en los diferentes niveles del sistema sanitario de Uruguay.*

El siguiente informe fue elaborado por AETSU para la toma de decisiones, a solicitud del Fondo Nacional de Recursos.

**Fecha de finalización:** diciembre, 2025

## Para citar este informe:

Irisarri M, Vieira A, Careri MR, Croci A, Pintos J. Eficacia y seguridad de ivacaftor, elexacaftor y tezacaftor combinados en el tratamiento de la fibrosis quística con mutaciones adicionales no F508del u otras infrecuentes en el gen CFTR. IRETS 2025-042. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Montevideo, Uruguay; 2025

## Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

José Enrique Rodó 1840, Montevideo, Uruguay

(+598) 24015641

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)



## INFORMACIÓN PRELIMINAR

### **Autoría**

El grupo de trabajo responsable de elaborar este informe estuvo integrado por los siguientes miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Dra. Magdalena Irisarri

Dra. Analía Vieira

Br. María Regina Careri

Dra. Alejandra Croci

Dr. Javier Pintos

### **Declaración de conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.

### **Alcance**

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia y seguridad sobre la extensión del uso de ivacaftor, elexacaftor y tezacaftor combinados en el tratamiento de la fibrosis quística con mutaciones adicionales no F508del u otras (genotípicas infrecuentes) en el gen CFTR. No tiene por objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.



## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	6
PUNTOS RELEVANTES .....	8
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. OBJETIVOS .....	10
3. METODOLOGÍA.....	10
4. RESULTADOS.....	11
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	11
EFICACIA Y SEGURIDAD .....	13
COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA .....	14
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	16
6. REFERENCIAS .....	18



## Abreviaturas

AETSU	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency- Agence des Médicaments du Canada</i>
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CONITEC	Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil
DE	Desviación estándar
DMI	Diferencia mínima importante
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ELX	Elexacaftor
EMA	<i>European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)</i>
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
FQ	Fibrosis quística
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IA	Inteligencia artificial
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
IMC	Índice de masa corporal
IVA	Ivacaftor
NHS	<i>National Health Service</i>
NR	No restringido
ppFEV <sub>1</sub>	Porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo
RD	Dominio respiratorio
RS-MA	Revisión sistemática con metaanálisis
SUS	Sistema Único de Salud
TEZ	Tezacaftor



## RESUMEN

### Introducción

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU), en octubre de 2023, elaboró un informe completo sobre eficacia y seguridad de la combinación ivacaftor, tezacaftor, y elexacaftor (IVA–TEZ–ELX) en el tratamiento de la fibrosis quística (FQ), donde evidencia de moderada calidad mostró que el tratamiento a las 24 semanas de comenzado es beneficioso y seguro en niños, adolescentes y adultos con mutación heterocigota u homocigota F508del.

Las mutaciones del gen CFTR se clasifican en 6 clases, según el tipo de alteración que provocan en la producción o función de la proteína CFTR. La eficacia terapéutica está relacionada con el tipo de mutación del gen CFTR, condicionando la elección del tratamiento para esta enfermedad.

Inicialmente, la combinación IVA–TEZ–ELX, comercializada en nuestro país como Trikafta®, fue autorizado por Agencias reguladoras, como la *Food and Drug Administration* (FDA), para el tratamiento de pacientes a partir de los 2 años que tengan al menos una mutación F508del en el gen CFTR. Posteriormente el uso de IVA–TEZ–ELX se ha ido ampliando para incluir el tratamiento de pacientes con mutaciones adicionales no F508del.

### Objetivos

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura a nivel internacional y nacional sobre la extensión del uso de IVA–TEZ–ELX en el tratamiento de la FQ con mutaciones adicionales no F508del u otras genotípicas infrecuentes en el gen CFTR.

### Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar registros que respondieran a la pregunta de investigación en distintos motores de búsqueda. Además, se complementó la búsqueda utilizando herramientas de inteligencia artificial. Las búsquedas sobre políticas de cobertura de la tecnología evaluada se realizaron en sitios de referencia de Uruguay, de la región y del resto del mundo.

### Resultados

Se encontró una revisión sistemática de estudios observacionales con metaanálisis, un estudio clínico aleatorizado de fase III (cuyos resultados aún no han sido publicados en revistas científicas) y un estudio de extensión.

Escasa evidencia de moderada a alta calidad mostró que IVA–TEZ–ELX, comparado con placebo, mejora la función pulmonar, el nivel de cloruro en sudor, el índice de masa corporal, así como el peso de pacientes con FQ con mutaciones adicionales no F508del u otras genotípicamente infrecuentes, siendo estas diferencias estadísticamente



significativas. Asimismo, mejora la calidad de vida de manera estadística y clínicamente significativa.

Los pacientes tratados con IVA-TEZ-ELX, comparado con placebo, mostraron una diferencia media de 9,2% (IC95%: 7,2 a 11,3) en el porcentaje del volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppFEV<sub>1</sub>) a la semana 24.

En la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida CFQ-R (RD) se observó una diferencia de medias de 19,5 puntos (IC95%: 15,5 a 23,5). Esta diferencia fue superior a la diferencia mínima importante establecida de 4,0 puntos. Para la disminución del cloruro en sudor se constató una diferencia de medias de -28,3 mmol/L, (IC95%: -32,1 a -24,5). Para el índice de masa corporal y el peso, la diferencia de medias fue de 0,47 (IC95%: 0,24 a 0,69) y de 1,3 (IC95%: 0,6 a 1,9), respectivamente.

El perfil de seguridad reportado con IVA-TEZ-ELX fue aceptable y similar al observado con placebo, excepto para el *rash* y las enzimas hepáticas, siendo ambos eventos de severidad leve y moderada.

Países como Argentina, Canadá, Francia e Inglaterra financian el tratamiento de pacientes que presenten al menos una mutación en el gen CFTR que responda a IVA-TEZ-ELX, según datos clínicos o *in vitro*, no restringiéndose a las mutaciones F508del.

### Conclusiones

Por un lado, contamos con escasa evidencia, alguna de baja y otra de moderada o alta calidad, pero al mismo tiempo estamos frente a una enfermedad rara que dificulta el desarrollo de estudios clínicos en cuanto a cantidad y calidad. A pesar de la escasa evidencia existente, no toda de alta calidad, varios países han incorporado IVA-TEZ-ELX a la cobertura del sistema salud para el tratamiento de pacientes con FQ y mutaciones adicionales no F508del, pero bajo determinadas condiciones. Por lo tanto, no podemos concluir ni emitir recomendaciones sobre la incorporación de IVA-TEZ-ELX a la cobertura para el tratamiento de estos pacientes.



## PUNTOS RELEVANTES

- ❖ La fibrosis quística (FQ) con mutaciones adicionales no F508del se considera una enfermedad rara.
- ❖ Se encontró escasa evidencia disponible, y es de variada calidad.
- ❖ Evidencia de alta calidad (extraída de un solo ECA cuyos resultados aún no han sido publicados), mostró que IVA–TEZ–ELX mejora la función pulmonar, el índice de masa corporal, el peso y la calidad de vida en pacientes con FQ con mutaciones adicionales no F508del.
- ❖ Evidencia de moderada calidad mostró que IVA–TEZ–ELX probablemente mejore el nivel de cloruro en sudor en pacientes con FQ con mutaciones adicionales no F508del.
- ❖ Evidencia de baja calidad mostró que los resultados de eficacia obtenidos a las 24 semanas con ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor podrían mantenerse a más largo plazo en estos pacientes.
- ❖ Evidencia de moderada calidad mostró que ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor probablemente produce mayor frecuencia de *rash* y aumento de las enzimas hepáticas en estos pacientes.
- ❖ Argentina, Canadá, Francia e Inglaterra lo tienen incorporado a la cobertura del sistema de salud para el tratamiento de pacientes con FQ y mutaciones adicionales no F508del, pero todas bajo determinadas condiciones.



## 1. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria multisistémica que puede provocar insuficiencia pancreática, alteraciones digestivas y respiratorias, así como sudor con alto contenido de sal. Es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente en la población caucásica con una prevalencia estimada en la población general de 1/9000 y de 1/2000 a 3000 recién nacidos vivos (1). En Uruguay, la prevalencia al nacimiento es de 1,25 por cada 10.000 nacidos vivos (2).

Es causada por mutaciones en el gen CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la FQ), provocando que la proteína CFTR no se produzca o se sintetice de forma defectuosa. De tal forma se altera el transporte de sodio y cloro en las membranas epiteliales, generando secreciones espesas y viscosas a nivel bronquial, del tracto biliar, del páncreas, del aparato digestivo y del sistema reproductivo. Si bien se trata de una enfermedad sistémica, la afectación pulmonar progresiva constituye la principal causa de morbilidad (3).

A nivel mundial, se han identificado alrededor de 2100 mutaciones del gen CFTR, de las cuales 382 han sido reconocidas como causantes de fibrosis quística. Actualmente, la delección F508 es la mutación más frecuente del gen CFTR, generando una proteína que no se pliega normalmente lo que le impide llegar a la membrana celular, siendo degradada por la célula (4).

Las mutaciones han sido clasificadas en 6 clases, según el tipo de alteración que provocan en la producción o función de la proteína CFTR:

- Clase I: mutaciones que impiden la producción de la proteína.
- Clase II: mutaciones que alteran su procesamiento.
- Clase III: mutaciones que afectan la apertura o regulación del canal (“gating”).
- Clase IV: mutaciones que alteran la conducción iónica (“conduction”).
- Clase V: mutaciones que reducen la cantidad de proteína funcional disponible.
- Clase VI: mutaciones que afectan la estabilidad de la proteína en la membrana (4).

La eficacia terapéutica está relacionada con el tipo de mutación del gen CFTR, condicionando la elección del tratamiento para esta enfermedad (5,6,7).

Hasta el presente, la combinación elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (IVA–TEZ–ELX) ha sido autorizada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes a partir de los 2 años que tengan al menos una mutación F508del en el gen CFTR, o una mutación en dicho gen que responda según datos clínicos y/o *in vitro* (mutaciones sensibles), siendo en total 177 las mutaciones elegibles. En 2024, se agregaron a la lista 94 mutaciones raras con respuesta funcional a IVA–TEZ–ELX *in vitro* (8,9).



Asimismo, la *European Medicines Agency* (EMA) autorizó el uso de IVA–TEZ–ELX en pacientes de 2 años o más que tengan alguna de las 507 mutaciones del gen CFTR incluidas en la lista de elección, siempre y cuando no sean de clase I y sean funcionalmente sensibles *in vitro* (10,11).

En Uruguay, la combinación IVA–TEZ–ELX, comercializada como Trikafta®, está autorizada para el tratamiento de la FQ en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años, que tengan en el gen CFTR al menos una mutación F508del o una mutación que responda según los datos *in vitro*<sup>1</sup>.

Asimismo, IVA–TEZ–ELX e IVA se incorporó al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), Anexo B, para el tratamiento de pacientes con la FQ que presenten al menos una copia de la mutación F508 en el gen CFTR, de 6 años o más, bajo la normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos (FNR) (12,13).

La AETSU, en octubre de 2023, elaboró un informe completo sobre eficacia y seguridad de ivacaftor (IVA), elexacaftor (ELX) y tezacaftor (TEZ) en el tratamiento de la FQ, donde evidencia de moderada calidad mostró que el tratamiento combinado con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor a las 24 semanas de comenzado es beneficioso y seguro en niños, adolescentes y adultos con mutación heterocigota u homocigota F508del. El documento se encuentra disponible en la página web de la Agencia (14).

## 2. OBJETIVOS

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura a nivel internacional y nacional sobre la extensión del uso de ivacaftor, elexacaftor y tezacaftor combinados en el tratamiento de la fibrosis quística con mutaciones adicionales no F508del u otras (genotípicas infrecuentes) en el gen CFTR.

## 3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica por dos analistas en el mes de noviembre de 2025, con el objetivo de identificar registros que respondieran a la pregunta PICO guía definida en la Tabla 1. Se utilizó el motor de búsqueda y base de datos PubMed. Los términos de búsqueda empleados se detallan en la Tabla 2.

**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para las búsquedas bibliográficas.

Participantes	Intervención	Comparación	Desenlaces
FQ con mutaciones genotípicas infrecuentes	Ivacaftor, elexacaftor, tezacaftor	NR	Eficacia
			Seguridad

**Abreviaturas:** FQ, fibrosis quística; NR, no restringido.

<sup>1</sup> Consulta realizada al Departamento de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública.



**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en PubMed.

Términos de búsqueda	Resultados
("Cystic Fibrosis"[Mesh] AND ("elexacaftor"[tiab] OR "tezacaftor"[tiab] OR "ivacaftor"[tiab] OR "Trikafta"[tiab] OR "Kaftrio"[tiab])) AND ("rare mutations"[tiab] OR "non-common mutations"[tiab] OR "non-F508del"[tiab] OR "rare CFTR variants"[tiab])	13

**Filtros:** Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review.

Respecto con las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación solicitada, las búsquedas se realizaron en sitios de referencia de Uruguay, de la región y del resto del mundo.

## 4. RESULTADOS

### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

De las trece publicaciones encontradas en la búsqueda bibliográfica, únicamente se seleccionó una revisión sistemática con metaanálisis (RS-MA), siendo las doce restantes descartadas, ya sea por no cumplir con los criterios de inclusión o por ser evidencia de muy baja calidad.

En la RS-MA encontrada de Lupas del año 2024 (15), los autores buscaron la evidencia disponible sobre el uso de IVA-TEZ-ELX en personas con FQ sin la mutación F508del, e incluyeron veinte publicaciones: seis estudios pre-post intervención, siete series de casos y siete reportes de casos. En total se identificaron 164 personas sin la mutación F508del tratadas con IVA-TEZ-ELX, con seguimientos de entre 4 y 84 semanas. Se registraron 96 variantes diferentes del gen CFTR. Las más frecuentes fueron N1303K (49 personas), W1282X (20 personas), G85E (17 personas) y G542X (11 personas). Otras variantes como (D1152H, R553X, I1234V y R334W), tuvieron entre 5 y 9 personas.

Dado este escenario, se realizó una búsqueda de la evidencia en la que se respaldaron la FDA y la EMA para extender el uso de elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor (Trikafta®, Kaftrio®) a pacientes con FQ con mutaciones del gen CFTR infrecuentes. La evidencia referenciada por estas agencias parte del Ensayo 5 identificado por el ID NCT05274269 (16), cuyos resultados aún no han sido publicados en una revista científica arbitrada. El ensayo evaluó la eficacia, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad del medicamento en esta población específica. Es un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos, con una duración de tratamiento de 24 semanas, realizado en 307 pacientes de 6 años o más (edad media: 33,5 años) con FQ y al menos una mutación no F508del calificada como sensible a elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, y sin mutaciones excluyentes.

Más en detalle, los pacientes para ser elegibles debían tener al menos una de las siguientes 18 mutaciones: 2789+5G>A, L206W, S945L, G85E, 3272-26A>G, V232D,



L997F, R347P, 3849+10kbC>T, T338I, R1066H, L1077P, P5L, R347H, D1152H, M1101K, R117C, A455E. Además, debían ser excluidos si presentaban alguna de las siguientes mutaciones: F508del, S549N, G551S, S1255P, R117H, S549R, G1244E, G1349D, G178R, G551D y S1251N.

Otras características de los pacientes reclutados fueron: haber suspendido cualquier terapia previa con moduladores de CFTR, haber continuado con otras terapias estándar para la FQ y presentar un ppFEV<sub>1</sub> entre 40% y 100% al momento de la selección. Se excluyeron del estudio los participantes que tuvieran antecedentes de colonización por organismos asociados a un deterioro pulmonar más rápido, incluyendo, pero no limitado a *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, o que presentaran pruebas de función hepática anormales.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir IVA–TEZ–ELX o placebo. La dosis fue administrada según la edad y el peso. En pacientes de 6 años hasta menos de 12 años, con un peso menor de 30 kg, la dosis total matutina de elexacaftor fue de 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg y la dosis vespertina de ivacaftor 75 mg. En pacientes en el mismo rango etario, pero con un peso de 30 kg o más, la dosis total matutina de elexacaftor fue de 200 mg/ tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg y la dosis vespertina de ivacaftor 150 mg. Por último, en los pacientes de 12 años o más, la dosis total matutina de elexacaftor fue de 200 mg/tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg y la dosis vespertina de ivacaftor 150 mg.

El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio absoluto en el porcentaje predicho de volumen espiratorio forzado en un segundo (ppFEV<sub>1</sub>) desde el inicio hasta la semana 24 del tratamiento.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron el cambio absoluto en el cloruro del sudor, la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), parámetros de crecimiento (IMC en kg/m<sup>2</sup> y peso en kg) y el número de eventos de exacerbación pulmonar, hasta la semana 24.

También se utilizó en la elaboración de este informe, evidencia que fue presentada ante la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) como insumo para la realización de una evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) (17). La misma consistió en el Estudio 125 (18), que constituye una fase de extensión abierta y a largo plazo del Ensayo 5 previamente mencionado. La fecha de corte de datos corresponde al 28 de agosto de 2023 e incluye los resultados obtenidos cuatro semanas después de la finalización del Ensayo 5, y tuvo como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de IVA–TEZ–ELX para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 años o más que tengan mutaciones no F508del en el gen CFTR que sean sensibles según datos clínicos y/o in vitro.



## EFICACIA Y SEGURIDAD

### Revisión sistemática con metaanálisis (15)

De los 164 pacientes, 120 mostraron una respuesta clínica positiva, definida como aumento del ppFEV<sub>1</sub> de al menos 5% o disminución del cloruro en sudor de al menos 10 mmol/L. Se identificaron 49 variantes que respondieron al tratamiento, de las cuales solo 24 están aprobadas por la FDA hasta la fecha de publicación (A455E, D1152H, D1270N, D192G, G551D, G85E, H1085R, I175V, I502T, I601F, M1101K, P205S, P67L, R347H, R347P, R74W, S364P, S492F, S549N, S549R, S945L, S977F, V201M, y V754M).

Los resultados de ppFEV<sub>1</sub> y cloruro en sudor correspondientes a las variantes de CFTR que contaban hasta la fecha con al menos 10 pacientes tratados con IVA–TEZ–ELX mostraron lo siguiente: para la variante N1303K (48 pacientes con datos de ppFEV<sub>1</sub> y 46 con datos del cloruro en sudor) un aumento de la mediana de 16% y una disminución de 9 mmol/L, respectivamente, y para la variante G85E (16 pacientes con datos de ppFEV<sub>1</sub>, 12 con datos de cloruro en sudor) un aumento de la mediana de 13,5% y un descenso de 46 mmol/L. Asimismo, para la variante W1282X en combinación con otra mutación sensible a IVA–TEZ–ELX 13 pacientes tuvieron una respuesta positiva de un total de 20 pacientes con datos correspondientes a ppFEV<sub>1</sub> y 17 al cloruro en sudor. Para la variante G542X (cuando coexistía con una mutación respondedora) se observó una respuesta positiva en la mitad de los casos, y I1234V y R334W mostraron mejorías consistentes incluso sin otra mutación sensible.

En las variantes aprobadas por la FDA, el aumento de la mediana de ppFEV<sub>1</sub> fue 12,5% (n=38) y la reducción del cloruro en sudor fue de 47 mmol/L (n=33). Los datos sobre peso, exacerbaciones pulmonares y función pancreática fueron limitados.

### Ensayo 5 (NCT05274269) (18)

El tratamiento con IVA–TEZ–ELX comparado con placebo, mostró para el criterio de valoración principal (ppFEV<sub>1</sub>) una diferencia media de mínimos cuadrados de 9,2% (IC95%: 7,2 a 11,3), p<0,0001 a la semana 24.

En cuanto a los criterios de valoración secundarios los pacientes tratados con IVA–TEZ–ELX, en comparación con el grupo placebo, para el CFQ-R (RD) mostraron una diferencia de medias de mínimos cuadrados de 19,5 puntos (IC95%: 15,5 a 23,5). Esta diferencia fue superior a la diferencia mínima importante (DMI) establecida de 4,0 puntos.

El número de eventos de exacerbaciones pulmonares (tasa de eventos por año calculada en base a 48 semanas por año) padecidos por los pacientes del grupo con IVA–TEZ–ELX fue de 21 (estimado de 0,17 eventos por paciente por año) y del grupo placebo fue de 40 (estimado de 0,63 eventos por paciente por año), razón de tasas de 0,28 (IC95%: 0,15 a 0,51). Los pacientes tratados con IVA–TEZ–ELX, comparado con placebo, mostraron una mayor disminución del cloruro en sudor, siendo la diferencia de medias de -28,3 mmol/L (IC95%: -32,1 a -24,5).



El índice de masa corporal (IMC) y el peso aumentaron en los pacientes que recibieron IVA–TEZ–ELX comparado con los que recibieron placebo. La diferencia de medias de mínimos cuadrados fue de 0,47 (IC95%: 0,24 a 0,69) y de 1,3 (IC95%: 0,6 a 1,9), para el IMC y el peso, respectivamente.

Respecto a la seguridad se constató que el 2% vs. 0% de los pacientes que recibieron IVA–TEZ–ELX, comparado con placebo, debieron interrumpir el tratamiento antes de tiempo debido a la presencia de eventos adversos.

La Tabla 3 muestra los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con IVA–TEZ–ELX y que fueron al menos un 1 % más frecuentes que en el grupo con placebo.

**Tabla 3.** Eventos adversos

Evento adverso	Intervención (IVA–TEZ–ELX n=205)	Comparador (Placebo n=102)
<i>Rash</i>	48 (23)	2 (2)
Cefalea	37 (18)	13 (13)
Diarrea	26 (13)	10 (10)
Rinitis	20 (10)	6 (6)
Influenza	18 (9)	2 (2)
Constipación	15 (7)	4 (4)

### Estudio 125 (18)

Los resultados mostraron en los pacientes que pasaron de placebo a IVA–TEZ–ELX una mejora en la función pulmonar y en los marcadores clínicos luego de 4 semanas de tratamiento. Se observó un cambio medio de 7,1 puntos porcentuales (desviación estándar [DE]=7,3) en el ppFEV<sub>1</sub>, una disminución media de –27,4 mmol/L (DE = 18,9) del cloruro en sudor y una diferencia media de 14,7 puntos (DE = 22,6) en el puntaje de calidad de vida CFQ-R RD.

En los pacientes que ya habían recibido IVA–TEZ–ELX en el estudio previo, las mejoras se mantuvieron tras 4 semanas adicionales. Se constató un cambio medio de 10,1 puntos porcentuales (DE = 11,0) en ppFEV<sub>1</sub>, una disminución media de –30,3 mmol/L (DE = 21,9) del cloruro en sudor y una diferencia de media de 20,1 puntos (DE = 20,7) del CFQ-R RD.

Con relación a la seguridad, aún no se han reportado los datos sobre los eventos adversos.

### COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA

**Argentina:** la Subsecretaría de Planificación y Programación Sanitaria del Ministerio de Salud, autorizó en abril de 2025 mediante la Disposición 13/2025 la combinación IVA–TEZ–ELX, Tixacar®, para el tratamiento de pacientes con FQ y al menos una mutación del gen CFTR sensible a la triple terapia moduladora según datos clínicos (19).



**Canadá:** siguiendo la ampliación de las recomendaciones de la Canada's Drug Agency - *l'Agence des Médicaments du Canada* (CDA-AMC), el Ministerio de Salud de Ontario, autorizó el 1 de enero de 2025, bajo un programa de acceso excepcional, la cobertura de IVA-TEZ-ELX, Trikafta<sup>®</sup>, para el tratamiento de pacientes de 2 años o más con FQ que tengan al menos una mutación N1303K o una mutación en el gen CFTR que responda a Trikafta<sup>®</sup> de una lista de mutaciones seleccionadas. No está restringido a la presencia de la mutación F508del (20).

La duración inicial de la aprobación para pacientes de 6 años o más es de 7 meses y para los pacientes de 2 a 5 años es de 1 año. Si el paciente demuestra un beneficio continuo con Trikafta se renueva la cobertura del tratamiento por 12 meses.

El Ministerio de Salud de la provincia de Alberta, mediante una autorización especial incorporó en la lista interactiva de Beneficios de Medicamentos de Alberta a IVA-TEZ-ELX, Trikafta<sup>®</sup>, para el tratamiento FQ en pacientes 2 años o más que tengan al menos una mutación en el gen CFTR que responda a Trikafta<sup>®</sup> según datos clínicos o *in vitro* (21).

La cobertura inicial puede aprobarse por 12 meses para los pacientes de 2 a 5 años y por 6 meses para los pacientes de 6 años o más. Si el paciente demuestra un beneficio la renovación posterior de la cobertura puede aprobarse por 12 meses.

De igual manera, siguiendo las recomendaciones de noviembre 2024 *del Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux* (INESSS), el Ministerio de Salud de la provincia de Québec, autorizó la cobertura de IVA-TEZ-ELX, Trikafta<sup>®</sup>, para el tratamiento de pacientes de 2 años o más que no poseen la mutación F508del en CFTR y que tienen una mutación deletérea rara identificada como respondedora a Trikafta<sup>®</sup> en al menos un alelo CFTR, según la monografía canadiense del producto (22).

Las autorizaciones de cobertura se conceden por un período máximo de 12 meses.

**Francia:** en acuerdo con la recomendación emitida por la *Haute Autorité de Santé* (HAS), la Agencia Nacional de Medicamentos y Productos de Salud autorizó en septiembre de 2025 el acceso anticipado a la cobertura de IVA-TEZ-ELX, Kaftrio<sup>®</sup>, para el tratamiento de pacientes de 2 años o más con FQ que presenten al menos una mutación distinta de la clase I y no presenten la mutación F508del (23).

**Inglaterra:** basándose en los enfoques adoptados por la *European Medicines Agency* (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA), el *National Health Service* (NHS) desde julio de 2025, reembolsa el tratamiento *off label* con IVA-TEZ-ELX, Kaftrio<sup>®</sup>, de pacientes de 2 años o más con FQ con mutaciones que pertenezcan a la lista de mutaciones aprobadas por la FDA y fuera de las autorizadas por el Reino Unido y mutaciones no clase 1, bajo un acuerdo de acceso entre NHS y el Patrocinador (24).

## 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia incluida en este informe consta de un ECA doble ciego controlado con placebo de pacientes con FQ y al menos una mutación no F508del del calificante y sensible a IVA-TEZ-ELX, un estudio de extensión a largo plazo con los mismos pacientes del ECA y una RS-MA de estudios observacionales sobre el uso de IVA-TEZ-ELX en personas con FQ sin la mutación F508del.

Evidencia de calidad de moderada a alta (un solo ECA), pero que aún no ha sido publicada en revistas científicas arbitradas, mostró que IVA-TEZ-ELX mejoró la función pulmonar y ciertos marcadores clínicos a las 24 semanas de iniciado el tratamiento, en pacientes con FQ con mutaciones adicionales no F508del y otras mutaciones del gen CFTR infrecuentes. El tratamiento con IVA-TEZ-ELX aumentó el porcentaje del volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo, el IMC y el peso de los pacientes, y redujo la concentración de cloruro en el sudor, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, mejoró la calidad de vida de manera estadística y clínicamente significativa.

Evidencia de baja calidad (estudio de extensión) mostró que los resultados de eficacia y calidad de vida podrían mantenerse en el tiempo (cuatro semanas de finalizado el tratamiento).

A las 24 semanas, el perfil de seguridad de IVA-TEZ-ELX fue aceptable y similar al obtenido con placebo, excepto para los eventos adversos de especial interés como el *rash* y el aumento de las enzimas hepáticas. No obstante, la severidad de ambos tipos de eventos fue de leve a moderada.

A pesar de ser escasa, de moderada y alta calidad a corto plazo, pero de baja calidad a más largo plazo, esta evidencia fue considerada suficiente para respaldar la ampliación del uso de IVA-TEZ-ELX en el tratamiento de pacientes con FQ con mutaciones adicionales no F508del u otras en el gen CFTR por la FDA y la EMA.

También resultados obtenidos en modelos de células *in vitro* que producen una proteína CFTR con una sola mutación, pudiendo así comprobar su respuesta a los moduladores de CFTR, fueron tenidos en cuenta por ambas Agencias Reguladoras para extender el uso de IVA-TEZ-ELX en este tipo de pacientes con mutaciones no F508del.

Asimismo, Argentina, Canadá, Francia e Inglaterra incluyeron en la cobertura a IVA-TEZ-ELX para el tratamiento de pacientes de dos años o más con FQ con mutaciones adicionales no F508del, pero bajo ciertas condiciones y en programas de acceso excepcional o anticipado.

Dado que la FQ es considerada una enfermedad rara, resulta difícil generar más evidencia científica y de mejor calidad, más aún para mutaciones poco frecuentes. A pesar de la escasa evidencia existente, países como Argentina, Canadá, Francia e Inglaterra han incorporado, bajo determinadas condiciones, IVA-TEZ-ELX a la cobertura



del sistema de salud para el tratamiento de pacientes con FQ y mutaciones adicionales no F508del. Por todas estas razones no resulta posible concluir ni emitir recomendaciones.



## 6. REFERENCIAS

1. Orphanet. Fibrosis quística. [Online]; 2020. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/586?name=fibrosis%20qu%C3%ADstica&mode=name>.
2. Ministerio de Salud Pública. Día mundial de la Fibrosis Quística. [Online]; 2022.
3. Melo J, Fernández P. Fibrosis quística en el adulto. Revista Médica las Condes. 2012; 26(23): p. 276-284.
4. Arlette Andrade, María Ester Pizarro. Medicina de precisión en fibrosis quística. Revista Médica de Clínica Las Condes. 2022; 33(1): p. 44-20.
5. Cystic Fibrosis Foundation. Types of CFTR Mutations. [Online]. Disponible en: <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cftr-mutations>.
6. Ortiz Sanz M, González Cordero AI. Mutaciones en el gen CFTR y estrategias de terapia génica. León (España): Universidad de León, Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales, tesis de grado en Biología.
7. Marson FAL, Bertuzzo CS. Classification of CFTR mutation classes. Lancet Respir Med. 2016; 4(8): p. e37–e38.
8. Food and Drug Administration. Trikafta. Highlights of prescribing information. [Online]; 2024. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/212273Orig1s013;217660Orig1s005correctedlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/212273Orig1s013;217660Orig1s005correctedlbl.pdf).
9. Vertex. Announces U.S. FDA Approval for TRIKAFTA (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) to Include Additional Non-F508del TRIKAFTA-Responsive Variants. [Online]; 2024. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20241220045992/en/Vertex-Announces-U.S.-FDA-Approval-for-TRIKAFTA-elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor-to-Include-Additional-Non-F508del-TRIKAFTA-Responsive-Variants>.
10. European Medicines Agency. Kaftrio. [Online]; 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>.
11. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 24-27 February 2025. [Online]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-24-27-february-2025>.
12. Ministerio de Salud Pública. Ordenanza N° 1.243/024 Modificación del FTM en el Anexo B. [Online]; 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud->



[publica/institucional/normativa/ordenanza-n-1243024-modificacion-del-ftm-anexo-b.](#)

13. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de la Fibrosis Quística con Tobramicina, Alfa-dornasa, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor, Normativa de cobertura.
14. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Elexacaftor, ivacaftor y tezacaftor combinados para el tratamiento de la fibrosis quística. Informe de evaluación de tecnología sanitaria ETS 2023-027. Montevideo, Uruguay.
15. Lupas D, Chou FY, Al Hakani MA, Kuthiala I, Srikrishnaraj A, Li X, Potter N, Quon BS. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with cystic fibrosis without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. J Cyst Fibros. 2024; 23(6): p. 923-935. doi:10.1016/j.jcf.2024.05.006.
16. ClinicalTrials.gov. A phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis subjects 6 years of age and older with a non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR mutation. [Online]; 2024. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274269>.
17. Canada's Drug Agency- L'Agence des médicaments du Canada. Reimbursement Review Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta). Canadian Journal of Health Technology. 2025; 5(3).
18. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Clinical Study Report: VX21-445-125 Week 4 Data Cut. A phase 3 open-label study evaluating the long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis subjects with non-F508del CFTR genotypes. Internal sponsor's report..
19. Subsecretaría de Planificación y Programación Sanitaria. Disposición 13/2025 TIXACAR.
20. Government of Ontario. Ontario Drug Benefit program. [Online]; 2025. [Exceptional Access Program (EAP)]. Disponible en: <https://www.ontario.ca/check-medication-coverage>.
21. Alberta Government. Interactive Drug Benefit List. [Online]; 2023. Disponible en: [https://idbl.ab.bluecross.ca/idbl/drugDetails?\\_cid=b01ee648-1725-4d65-a57e-164f4fad7c7ba&id=0000112279&intchg\\_grp\\_nbr=1&detailId=15714985](https://idbl.ab.bluecross.ca/idbl/drugDetails?_cid=b01ee648-1725-4d65-a57e-164f4fad7c7ba&id=0000112279&intchg_grp_nbr=1&detailId=15714985).
22. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS). Extrait d'Avis Trikafta (fibrose kystique). Indication : Traitement de la fibrose kystique. [Online]; 2024. Disponible en:



<https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/trikafta-fibrose-kystique-7062.html>.

23. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Kafrio - Kalydeco - Elexacaftor. Autorisation d'accès précoce (AAP). [Online]; 2025.
24. NHS, National Health Service. NHS England commissioning statement: Arrangements for access to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators for licensed and off-label use in patients with cystic fibrosis. [Online]; 2025. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/long-read/nhs-england-commissioning-statement-arrangements-for-access-to-cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator-cftr-modulators-for-licensed-and-off-label-use-in-patients-with-cystic-fibrosis/>.