Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor en fibrosis quística

Enero 2022

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 861

Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor versus tratamiento habitual en pacientes con fibrosis quística

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	✓ Mayor	☐ Favorable
✓ Moderada	☐ Considerable	☐ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	✓ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo	

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios.
Para citar este informe: Piatigorsky N, Augustovski F, Colaci C, Alfie V, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. ***Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en Fibrosis Quística.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 861, Buenos Aires, Argentina. Enero 2022. ISSN 1668-2793.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que en pacientes de 12 años o más con fibrosis quística con mutación homocigota F508del, el tratamiento con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor mejora la calidad de vida y el porcentaje predicho de VEF_1 a las cuatro semanas en comparación con tezacaftor-ivacaftor. Evidencia de moderada calidad sugiere que en pacientes de 12 años o más con fibrosis quística con mutación heterocigota F508-función mínima, el tratamiento con la combinación elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor mejora la calidad de vida a ocho semanas en comparación con tezacaftor-ivacaftor y que, en comparación con placebo, disminuye las exacerbaciones respiratorias y mejora la calidad de vida y el porcentaje predicho de VEF_1 a las 24 semanas. En todos los escenarios el perfil de seguridad de la intervención es aceptable. En ambas poblaciones se desconoce si estos beneficios son sostenidos en el tiempo. Evidencia de baja calidad sugiere que la combinación elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor podría mejorar la calidad de vida y el porcentaje predicho de VEF_1 en pacientes de 6 a 12 años con mutación heterocigota F508del.

Dada su reciente aprobación, la mayoría de las guías de práctica clínica relevadas no mencionan esta terapia. Solamente la guía de la Sociedad Argentina de Pediatría del 2021 realiza consideraciones favorables acerca de su efectividad. No se encontró información relativa a la cobertura de dicha combinación en ninguno de los países de Latinoamérica relevados. Financiadores de Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Francia y Alemania prestan cobertura a esta combinación de fármacos. En otros países de altos ingresos la misma no se menciona o se encuentra en proceso de evaluación.

En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ha aprobado recientemente la comercialización de esta combinación de fármacos producida por un laboratorio nacional (Trixacar®), mientras que la producida fuera del país (Trikafta®) no se encuentra autorizada para su comercialización y debe ser adquirida bajo un régimen especial. El precio de adquisición del medicamento de origen nacional es significativamente menor que el importado. No se hallaron estudios de fármacoequivalencia y/o de intercambiabilidad entre Trikafta® y Trixacar®.

Aún no se cuenta con evaluaciones económicas realizadas en el país sobre el tratamiento con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en ninguna de sus presentaciones comerciales. Evaluaciones realizadas en Estados Unidos y Canadá determinaron que la combinación no es costo-efectiva en esos países sin realizar una reducción de precios significativa. Dada la relación entre los precios de la forma comercial disponible en el país en comparación con tezacaftor-ivacaftor, la costo-efectividad y potencial impacto presupuestario resultan inciertos al momento de la presente evaluación.

UPDATE: ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR IN CYSTIC FIBROSIS

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that in patients 12 years old or more with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-mutation, treatment with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor improves quality of life and the percentage of predicted VEF1 at four weeks when compared with tezacaftor-ivacaftor. Moderate-quality evidence suggests that in patients 12 years old or more with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-minimal function mutation, treatment with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor improves quality of life at eight weeks compared with tezacaftor-ivacaftor and that it decreases respiratory exacerbations and improves quality of life and the percentage of predicted VEF1 at 24 weeks when compared with placebo. In all the scenarios, the safety profile of the intervention is acceptable. In both populations, whether these benefits maintain in time is unknown. Low-quality evidence suggests that the elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor combination might improve quality of life and the percentage of predicted VEF1 in patients 6 to 12 years old who are heterozygous for the F508del-mutation.

Given its recent approval, most clinical practice guidelines consulted do not mention this therapy. Only the 2021 Argentine Society of Pediatrics guideline includes positive comments on its effectiveness. No information related to coverage of this combination has been found in any of the Latin American countries consulted. Funders from the United States, Canada, France and Germany cover this drug combination. In other high-income countries, this combination is not mentioned or is under assessment.

In Argentina, the National Administration of Medicines, Foods and Medical Devices has recently granted marketing authorization to this drug combination manufactured by a national pharmaceutical company (Trixacar®). The one manufactured abroad ((Trikafta®) has not been granted marketing authorization and should be bought under a special regimen. The sale price of the locally manufactured drug is significantly lower than that of the imported one. No bioequivalence and/or exchangeability studies with Trikafta® y Trixacar® have been found.

In the country, there are still no economic evaluations carried out on the treatment with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in any of its sales formulations. The evaluations carried out in the United States and Canada determined that the combination is not cost-effective in these countries if there is not a significant price reduction. Given the difference in the price of the sales formulation available in the country versus tezacaftor-ivacaftor, the cost-effectiveness and potential budget impact were uncertain at the time of this evaluation.

To cite this document in English: Piatigorsky N, Augustovski F, Colaci C, Alfie V, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in cystic fibrosis.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report No. 861, Buenos Aires, Argentina. January 2022. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por la mutación delgen responsable del canal de conductancia de transmembrana de fibrosis quística (CFTR, su sigla del inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) que tiene un gran impacto en la salud de las personas que la padecen provocando insuficiencia respiratoria y pancreática en forma progresiva.[1,2] Al ser una enfermedad autosómica recesiva es necesaria la mutación en ambas copias del gen CFTR para su desarrollo. La mutación más frecuente tanto a nivel mundial como en Argentina es la F508del. La incidencia calculada es de aproximadamente uno por cada 2.000 a 3.000 recién nacidosen Europa y uno de cada 3.500 nacimientos en los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.). En Argentina la incidencia se estima en uno cada 7.213 recién nacidos, por lo cual es catalogada como enfermedad poco frecuente. En los últimos años ha habido un aumento de la sobrevida en pacientes con esta patología asociado al diagnóstico precoz y el avance de los tratamientos. En EE.UU. la mediana de la edad de sobrevida prevista para los nacidos en 2019 fue de 48,4 años (IC95%: 45,9 - 51,5 años) mientras que en nuestro país se desconoce la edad exacta de sobrevida de los pacientes.[3–5]

La proteína CFTR es un canal transmembrana que regula el transporte del cloro de las célulasepiteliales, y por lo tanto regula la viscosidad de las secreciones del aparato respiratorio, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y sistema genitourinario. Las diferentes mutaciones asociadas a la FQ producen una CFTR anómala en número o función, por lo que las secreciones espesas características de la enfermedad y la consecuente reducción de la aclaración mucociliar provocan infecciones pulmonares crónicas, insuficiencia respiratoria progresiva, escaso aumento de peso (debido a la disfunción gastrointestinal), diabetes (debido al daño pancreático) y problemas defertilidad.[1–6] La afección respiratoria es la principal causa de morbilidad y mortalidad, y el marcador pronóstico más importante de la enfermedad.[2] La enfermedad progresa hacia un daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte. Durante el curso de la enfermedad los pacientes sufren frecuentes exacerbaciones pulmonares agudas, lo que lleva a repetidas hospitalizaciones y largos cursos de antibióticos intravenosos (IV) que, en ocasiones, requieren procedimientos invasivos como la colocación de dispositivos para el acceso IV con la consecuente pérdida de días escolares y/o laborales. Debido a la disminución de la función pulmonar, los pacientes pueden sufrir una reducción en su capacidad para participar en deportes y otras actividades cotidianas. Además, los pacientes y sus cuidadores suelen dedicar varias horas al día a tratamientos destinados aayudar a eliminar las secreciones respiratorias y reducir así la probabilidad de infecciones y el riesgo de deterioro de la función pulmonar.

Según el Registro Nacional de Fibrosis Quística en Argentina (de notificación voluntaria) hasta 2018 sehabían registrado 1159 casos, confirmados, por prueba del sudor en el 88 % de los casos y por análisis genético en el 82 % y una prevalencia de 79 % de la mutación F508del.[3] La mayoría de los casos en este registro fueron notificados en el primer año de vida mediante las prueba de tamizaje neonatal o por haber presentado síntomas, con un aumento a través del tiempo en el porcentaje de pacientes que son diagnosticados a partir de la pesquisa neonatal. Posiblemente, esta cifra represente un subregistro.

Actualmente no se dispone de un tratamiento curativo y el objetivo de la terapia respiratoria es el de disminuir las exacerbaciones y el daño pulmonar irreversible (medido con el cambio absoluto del porcentaje

predicho del VEF_1 [$pVEF_1$]) y mejorar la calidad de vida. La calidad de vida en pacientes con FQ habitualmente es medida mediante el Cuestionario de Fibrosis Quística Revisado (CFQ-R), tanto ensu valor total como del dominio respiratorio.[7] El cambio mínimo clínicamente significativo en el dominio respiratorio del CFQ-R fue calculado en cuatro puntos. Aunque no existe consenso sobre el tratamiento estándar, se recomiendan las siguientes medidas terapéuticas: broncodilatadores, ADNasa recombinante humana (alfa-dornasa), solución salina hipertónica, kinesioterapia respiratoria, antibióticos aerosolizados, corticoides inhalados y los nuevos tratamientos que actúan directamente sobre el CFTR aumentando su expresión a nivel de la membrana celular (fármacos correctores como lumacaftor o tezacaftor) o potenciando la actividad del canal aumentando el pasaje de cloro (ivacaftor). Actualmente hay combinaciones de fármacos correctores con potenciadores de la actividad del canal como tezacaftor-ivacaftor y lumacaftor-ivacaftor que están indicados en pacientes homocigotas para la mutación F508.
Se postula que la combinación de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor disminuiría las exacerbaciones y el daño pulmonar, y mejoraría la calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística.

2. Tecnología

La combinación de tres drogas: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (VX-445 o elexacaftor, tezacaftor o TEZ, e ivacaftor o IVA) es comercializada bajo el nombre Trikafta® en forma de comprimidos de liberación inmediata, conteniendo los tres fármacos.[8] Este producto está destinado para el tratamiento de pacientes con al menos una mutación del alelo F508del del CFTR y tiene como mecanismo de acción la mejoría del transporte celular de cloro que se ve afectado por las mutaciones genéticas que afectan al CFTR. El elexacaftor y tezacaftor incrementan el número de canales en la superficie de la célula epitelial al facilitar el procesamiento por parte de la célula y el transporte hacia la superficie celular de múltiples proteínas CFTR mutantes, así como de la proteína normal (fármacos correctores).El ivacaftor mejora el funcionamiento de la proteína CFTR anómala incrementando la apertura del canal (fármacos potenciadores). Este mecanismo de acción implicaría una reducción de la viscosidad de las secreciones y de esta forma aliviar los síntomas y las complicaciones asociadas a la FQ. La posología diaria es de dos comprimidos de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor por la mañana y un comprimido adicional de ivacaftor por la noche. En el mes de octubre del año 2019 la Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) autorizo su comercialización para ser utilizado para el tratamiento de la FQ en pacientes mayores de 12 años que tienen al menos una mutación F508del en el gen CFTR.[9] La aprobación de este producto por la FDA fue mediante una designación rápida y de tratamiento novedoso ya que consideraron que no existía alternativa terapéutica modificadora de la enfermedad para el subconjunto de pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508del y una mutación CFTR de "función mínima" en el otro alelo.[10] Su comercialización se encuentra autorizada por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) desde Agosto 2020 bajo el nombre comercial Kaftrio®, del mismo productor que *Trikafta*®.[11] En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) autorizó en 2021 la comercialización de Trixacar® -producida por un laboratorio nacional- [12] mientras que la presentación comercial Trikafta® solamente puede ser importada por vía de excepción. Trikafta® se comercializa como 56 comprimidos de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor y 28 comprimidos de ivacaftor monoterapia, los cuales pueden ser de 100-50-75 mg de los tres fármacos combinados e ivacaftor 75 mg, respectivamente, como 50-25-37,5 mg y 37,5 mg, dependiendo de la edad y peso del paciente. Trixacar® se

comercializa como 60 comprimidos de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor 100-50-75 mg con 30 comprimidos de ivacaftor 75 mg.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la combinación de elexacaftor, tezacaftore ivacaftor en pacientes con fibrosis quística y evaluar si existe evidencia de efectividad y seguridad comparativa entre las dos marcas disponibles -Trikafta® y Trixacar®- y/o estudios de farmacoequivalencia entre ambas.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.
En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.
Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (https://database.inahta.org/), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .
La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.
La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con fibrosis quística
Intervención	A-Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (cualquier marca) B- Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta®)
Comparador	A- Tezacaftor-ivacaftor; Tezacaftor-ivacaftor-lumacaftor; u otro tratamiento estándar B-Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trixacar®)
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, calidad de vida, internaciones, función pulmonar, exacerbaciones respiratorias, colonización bacteriana, tolerancia al ejercicio, síntomas digestivos. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones

	económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron una RS, cuatro ECAs, cinco GPC, una ETS, y 13 informes de políticas de cobertura de la combinación de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en pacientes con fibrosis quística.

No se identificaron estudios que comparen en forma directa la eficacia y seguridad entre Trikafta® y Trixacar®. Así como tampoco se encontraron estudios de farmacoequivalencia entre entre estas dos marcas comerciales en pacientes con fibrosis quística.

5.1 Eficacia y seguridad

Southern y cols publicaron en 2020 una RS donde evaluaron las terapias sobre el CFTR en pacientes con FQ con mutaciones de clase II del canal (la más común de este tipo y de la enfermedad, F508del)[1]. Incluyeron tres ECAs en los que se evaluó elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en pacientes con FQ de 12 o más años con una o dos variantes de F508del. Para los desenlaces de la función pulmonar se evaluó por espirometría (VEF_1) entre las semanas cuatro y 24; la calidad de vida fue evaluada mediante el cuestionario CFQ-R. La calidad de la evidenciafue considerada moderada ya que no incluyeron pacientes menores de 12 años ni pacientes con formas más severas de la enfermedad. En 403 participantes heterocigotos F508-función mínima elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor mejoró las puntuaciones del dominio respiratorio de cuestionario CFQ-R (DM: 20,2 puntos; IC95%: 16,2 - 24,2) y el cambio absoluto en el VEF_1 (DM: 14,3% predicho; IC95%: 12,7-15,8) en comparación con el placebo a las 24 semanas. A las cuatro semanas en 107 participantes homocigotas F508del, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor mejoró las puntuaciones de calidad de vida respiratoria (DM: 17,4 puntos; IC95%: 11,9 - 22,9) y el cambio absoluto en el VEF_1 (DM: 10,0%predicho; IC 95%: 7,5 - 12,5) en comparación con tezacaftor-ivacaftor. No hallaron diferencias en el número o la gravedad de los eventos adversos entre elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor y el placebo o el control. Además, reportaron que en pacientes homocigotas F508del, hubo un mayor tiempo hasta la aparición de exacerbaciones pulmonares definida por el protocolo con elexacaftor-tezacaftor- ivacaftor durante 24 semanas. No hallaron diferencias en la mortalidad en la comparación con placebo.

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías Sanitarias (CADTH, por su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health*) publicó en 2021 una revisión sistemática en la cual evaluaron el tratamiento con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en pacientes mayores de 12 años con al menos un alelo con la mutación F508del.[13] Los comparadores utilizados fueron placebo, lumacaftor-ivacaftor, tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor monoterapia. Los principales desenlaces de eficacia considerados fueron mortalidad, requerimiento de trasplante pulmonar, progresión de enfermedad evaluada por variación del VEF_1 predicho, exacerbaciones pulmonares, calidad de vida y hospitalización. En el reporte final se incluyeron cuatro ECAs, de los cuales dos no se encontraban publicados y fueron provistos por el espónsor. Los tiempos de seguimiento fueron de cuatro y 24 semanas. Ninguno de los estudios incluyó mortalidad ni requerimiento de trasplante como desenlace. En pacientes heterocigotas, el riesgo relativo de presentar exacerbaciones en los pacientes tratados fue 0,37 (IC95 0,37-0,55) en comparación con placebo, mientras que el riesgo de presentar exacerbaciones con requerimiento de hospitalización o antibióticoterapia endovenosa fue 0,22 (IC95 0,11-0,22.) La variación de la media de VEF_1 a 24 semanas en el grupo tratado con el fármaco en estudio fue 13,9 contra -0,4 en el grupo placebo, con una diferencia por mínimos cuadrados de 14,3% (IC95

12,8-15,8; p<0,0001.) El tratamiento con la tecnología en estudio también estuvo asociado a un mayor tiempo hasta la primera exacerbación (HR 0.34; IC95: 0.22-0.52; p<0,0001) y hasta la primera exacerbación con requerimiento de hospitalización o antibióticoterapia (HR 0.19; IC95 0.09-0.39; p<0,0001.) En relación con la calidad de vida, tanto los pacientes heterocigotos como los homocigotos presentaron una mejoría clínica y estadísticamente significativa en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R a 24 semanas, con una diferencia de medias por mínimos cuadrados de 20,2 puntos (IC95 17.5-23.0; p<0,001) en el primer grupo y 15,9 (IC95 11,7-20,1; p>0,0001) en el segundo. Tanto los pacientes heterocigotos como homocigotos tratados con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor presentaron riesgos similares de eventos adversos, eventos adversos severos y eventos adversos que implicaran interrupción del tratamiento, tanto en los estudios comparados contra placebo como en aquellos comparados contra tezacaftor-ivacaftor. En ninguno de los casos se reportaron muertes. La principal diferencia en la distribución de eventos adversos estuvo relacionada con alteraciones del hepatograma en los pacientes heterocigotos tratados con relación al placebo (elevación de ALT en 9,9% versus 3,5%, de AST en 9,4% versus 2,0% y de bilirrubina en 5,0% versus 1,0%.) Se realizaron comparaciones indirectas entre el tratamiento con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor versus tezacaftor-ivacaftor en pacientes homocigotas. La diferencia de medias por mínimos cuadrados del VEF_1 predicho respecto del basal a las 24 semanas se estimó en 10,2% (IC95 10,2%-12,1%; p<0,0001.)

Middleton y cols publicaron en 2019 un ECA controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en pacientes de 12 años o más con fibrosis quística heterocigotos para la mutación F508del y una mutación de función mínima (genotipos F508-función mínima).[14] Un total de 403 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor o placebo durante 24 semanas. Los pacientes asignados a la intervención mostraron un porcentaje de VEF_1 predicho 13,6 puntos mayor a las cuatro semanas (IC95%: 12,1-15,4; p<0,01) y 14,3 puntos más a las 24 semanas (IC95%: 12,7-15,8; p<0,01), con una tasa de exacerbaciones pulmonaresque fue un 63% menor (RR:0,37; IC95%: 0,25-0,55), una puntuación del dominio respiratorio en el Cuestionario de Fibrosis Quística-Revisado (rango: 0 a 100, con puntuaciones más altas que indican una mayor calidad de vida informada por el paciente con respecto a los síntomas respiratorios; diferencia mínima clínicamente importante, 4 puntos) que fue 20,2 puntos más alta (IC95%: 17,5 – 23,p<0,01), y una concentración de cloruro en el sudor que fue 41,8 mmol por litro más baja (IC95%: - 44,4 a -39,3; P<0,01). Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor tuvo un perfil de seguridad aceptable, sin diferencias con placebo en el número de efectos adversos, siendo la mayoría de ellos leves o moderados. En dos de los pacientes asignados a la intervención se debió interrumpir el tratamiento a consecuencia de efectos adversos (rash en uno de ellos e hipertensión portal en un paciente con cirrosis preexistente.)

Heijerman y cols publicaron en 2019 un ECA, doble ciego y con control activo, donde compararon elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor versus tezacaftor-ivacaftor en 44 centros de cuatro países.[15] Los participantes elegibles fueron aquellos con fibrosis quística homocigota para la mutaciónF508del, de 12 años o más con enfermedad estable, y con un porcentaje de volumen espiratorio forzadopredicho en 1 segundo ($pFEV_1$) del 40-90%, inclusive. Tras un periodo de cuatro semanas con tezacaftor más ivacaftor, los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a cuatro semanas de de elexacaftor- tezacaftor-ivacaftor (200 mg por vía oral una vez al día más/100 mg por vía oral una vez al día /150 mgpor vía oral cada 12 horas; respectivamente) frente a tezacaftor-ivacaftor (100 mg por vía oral una vezal día/150 mg por vía oral cada 12 horas; respectivamente). El desenlace primario fue el cambio absoluto desde el inicio (medido al final del período inicial de tezacaftor más ivacaftor) en el $pFEV_1$ enla semana cuatro. Los desenlaces

secundarios fueron el cambio absoluto en el cloruro del sudor y la puntuación del dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística-Revisado (CFQ-R/RD). Incluyeron 113 participantes y tras el periodo inicial, 107 participantes fueron asignados aleatoriamente (55 en el grupo de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor y 52 en el grupo de tezacaftor más ivacaftor) y completaron el periodo de tratamiento de 4 semanas. El grupo de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor presentó mejoras en el resultado primario de pFEV1 (diferencia mediade tratamiento por mínimos cuadrados de 10%; IC95%: 7,4 – 12,6; p<0,01) y los desenlaces secundariosde concentración de cloruro en el sudor (diferencia de tratamiento de -45.1 mmol/L; IC95%: -50,1 a – 40,1; p<0,01), y la puntuación CFQ-R RD (diferencia de tratamiento LSM de 17,4 puntos; IC 95%: 11,8-23,0; p<0,01) en comparación con el grupo de tezacaftor más ivacaftor. El régimen de triple combinación fue bien tolerado, sin interrupciones al tratamiento por efectos adversos ni efectos adversos severos en ninguna de las ramas.

Barry y col publicaron en 2021 un ECA doble ciego, multicéntrico, no incluido en la revisiones sistemática mencionadas, diseñado para evaluar elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en pacientes mayores de 12 años con fibrosis quística, un alelo F508del y otro con función residual.[16] Se incluyeron aquellos pacientes con VEF1 ≥40% y ≤90% del predicho para sexo, edad, etnia y altura. Los comparadores utilizados fueron ivacaftor como monoterapia o combinado con tezacaftor en función del genotipo de CFTR. Los desenlaces primarios evaluados fueron la variación absoluta del VEF_1 predicho a las ocho semanas y de concentración de cloruro en el sudor. Entre los desenlaces secundarios se midió el cambio absoluto en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R. Luego de un período de cuatro semanas de tratamiento con el comparador, los pacientes fueron asignados de manera aleatoria (1:1) a recibir triple terapia o continuar con el tratamiento recibido. Se aleatorizaron 258 participantes en 96 centros en Europa, América y Australia. El cambio promedio absoluto en VEF_1 a las ocho semanas fue 3,7% (IC95 2,8 – 4,6, p < 0,001) en el grupo de intervención versus el 0.2% en el grupo control (IC95%: 0.7–1.1), lo cual representa una diferencia entre grupos de 3,5% (IC95: 2,2-4,7; p<0,001.) El cambio promedio en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R fue de 10,3 puntos en el grupo tratado con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (IC95%: 8,0-12,7) y 1,6 en el grupo control (IC95%: -0,8 a -4,1), con una diferencia entre grupos de 8.7 puntos (IC95%: 5,3 – 12,1) 66,7% de los pacientes en el grupo de intervención y 65% en el grupo control presentaron al menos un evento adverso. Cinco pacientes (3,8%) en el grupo con triple terapia presentaron eventos adversos graves y 11 en el grupo de control (8,7%), con una diferencia atribuible a una mayor incidencia de exacerbaciones pulmonares en este último. Se halló elevación de las transaminasas por encima de tres, cinco y ocho veces el límite superior de la normalidad en cuatro (3,2%), uno (0,8%) y un (0,8%) paciente, respectivamente, en el grupo con triple terapia, mientras que en el grupo control la incidencia fue de dos (1.6%), uno (0.8%) y ningún paciente para las mismas líneas de corte.

Zemanick y col publicaron en 2021 un estudio abierto, multicéntrico, de una sola rama diseñado para evaluar seguridad, tolerabilidad y eficacia de elexacaftor-texacaftor-ivacaftor en niños de seis a doce años con al menos un alelo con la mutación F508del.[17] , en el cual se incluyeron 66 niños y recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio. El 98.5% de los participantes presentaron eventos adversos, de los cuales 54,5% fueron leves y 42,4% moderados. Solamente un niño presentó un evento adverso serio, el cuales fue concomitantes con co-infecciones virales. El tratamiento con elexacaftor-texacaftor-ivacaftor llevó a una variación promedio del VEF_1 predicho de 10.2% a las 24 semanas de iniciado el tratamiento (IC95%: 7.9 – 12.6) y una mejoría promedio de siete puntos en el cuestionario CFQ-R (IC95%: 4.7 – 9-2.)

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto de Evaluación Clínica y Económica (ICER, del inglés *Institute for Clinical and Economic Review*) realizó una revisión sobre la eficacia y el valor de los tratamientos moduladores para la fibrosisquística.[18] Para la comparación con la combinación tezacaftor-ivacaftor en pacientes homocigotas F508del y contra el mejor cuidado habitual en pacientes heterocigotas F508-función mínima, el triple esquema elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor mostró evidencia consistente de beneficio clínicamente significativo y reducción en las exacerbaciones pulmonares agudas, y sin evidencia de daños significativos. Además, haciendo una comparación indirecta del beneficio en pacientes homocigotas F508del, extendieron el potencial beneficio para pacientes heterocigotas F508-función residual.

El CADTH realizó un análisis de costo-utilidad en su informe de cobertura sobre elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.[13] Se trató de un modelo de micro-simulación en el cual se comparó el tratamiento con triple terapia versus el mejor tratamiento disponible e ivacaftor en los casos en donde estuviera indicado, realizado desde la perspectiva del sistema de salud canadiense. El horizonte temporal fue estimado en 65 años. El ICER calculado para pacientes homocigotos fue USD 1.140.480/QALY, mientras que en pacientes con función mínima o residual se estimó en USD 1.150.105/QALY y USD 1.911.977/QALY, respectivamente. En todos los escenarios evaluados, la tecnología se consideró no costo-efectiva para un umbral de voluntad de pago de USD 50.000/QALY.

5.3 Costos de la tecnología

El costo en pesos de un mes de tratamiento con Trixacar® es ARS 747.537,62 (pesos argentinos, Diciembre/2021), equivalente a USD 6.982,06 (dólares estadounidenses, Diciembre/2021.)[19] En Estados Unidos, el precio al público de 28 días de tratamiento con Trikafta® es de USD 24.957 (USD, dólares americanos/junio 2021.)[20] El costo en pesos de un mes de tratamiento con ivacaftor oscila entre ARS 718.553,12 y ARS 989.149,11, lo cual equivale a USD 6659,44 y USD 9167,28, respectivamente, mientras que la combinación tezacaftor-ivacaftor tiene un costo de ARS 556381,57, equivalente a USD 5156,46. El costo de un mes de tratamiento con lumacaftor-ivacaftor oscila entre ARS $390.885,33 y ARS $724.659,24 dependiendo de la posología y presentación comercial, lo cual equivale a USD 3622,66 y USD 6716,03, respectivamente.[19]

En la ETS sobre esta triple combinación de ICER previamente mencionada se realizó una evaluación económica en la que el costo por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado fue estimado como mayor a 1 millón de USD y con un elevado impacto presupuestario, excediendo en 71% el umbral establecido para las nuevas drogas (impacto presupuestario anual estimado de 1.397 millones de USD, umbral de 819 millones de USD.)[18] En la conclusión de este informe remarcan que si bien esta combinación terapéutica representa un importante avance ya que proporciona beneficios superiores en comparación con otras alternativas terapéuticas, su precio es demasiado elevado en relación con estos beneficios.

Si bien la similitud de precios entre Trixacar® y sus comparadores podría permitir inferir un impacto presupuestario similar, no se encontraron evaluaciones económicas realizadas en Argentina acerca su costo-efectividad en comparación con otros moduladores de CFRT.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La mayoría de las guías de práctica clínica relevadas no mencionan el uso de esta tecnología para esta población, dada su reciente aprobación. Una excepción es la actualización de la Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) en donde mencionan a esta combinación terapéutica destacando su efectividad en la mejoría del VEF_1 y su adecuado perfil de seguridad.[4]
Tanto financiadores públicos como privados de EE.UU. brindan cobertura a la combinación de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor para pacientes mayores de 12 años con al menos un alelo F508del o una mutación en el gen CFTR que responda según los datos in vitro. También se brinda cobertura en Canadá, Francia y en Alemania, aunque en este último país solo para pacientes homocigotas F508del.

Cabe destacarse que en el 2020 se promulgó en Argentina la Ley n° 27552 de Lucha contra la enfermedad de Fibrosis Quística de Páncreas o Mucoviscidosis que establece que "*las obras sociales, las entidades de medicina prepaga, como así también todos aquellos agentes que brinden servicios médicos asistenciales a sus afiliados tendrán a su cargo con carácter obligatorio, la cobertura total delcien por ciento (100%) de las prestaciones que sean indicadas por los médicos profesionales y que necesiten las personas con fibrosis quística de páncreas o mucoviscidosis".*[21]

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

		País	Año	Fibrosis Quística
	ARGENTINA			
Políticas de Cobertura	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[22,23]	Argentina	2004/2016	NM*
	Ley n° 27552 de Lucha contra la enfermedad de Fibrosis Quística de Páncreas o Mucoviscidosis[18]	Argentina	2020	NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil	2021	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2021	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)[24]	Chile	2021	NM*
	POS (#)[25]	Colombia	2021	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[26]	México	2018	NM*
	Fondo Nacional de Recursos [27]	Uruguay	2021	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)[28]	Alemania	2021	Si
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)[29]	Australia	2021	NM*
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[13]	Canadá	2021	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS)[30]	Francia	2021	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) [31]	EE.UU.	2021	NM
	Aetna[32]	EE.UU.	2021	Sí
	Anthem[33]	EE.UU.	2021	Si
	Cigna[34]	EE.UU.	2021	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[35]	Reino Unido	2021	En Evaluación
Guías de práctica	Sociedad Argentina de Pediatría[4]	Argentina	2021	Si
	NICE clinical practice guidelines Cystic fibrosis: diagnosis and management[36]	Reino Unido	2017	NM
	Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease[37]	EEUU	2020	NM
	European Cystic Fibrosis Society best practice guidelines[38]	Europa	2018	NM
	Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis[39]	Brasil	2017	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo. +Brinda cobertura en pacientes homocigotas F50*

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida*: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

Proceso de Consulta Pública*. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: GADOR, Sociedad Argentina de Pediatría, Asociación Argentina de Lucha contra la Enfermedad Fibroquística del Páncreas, Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes – FADEPOF. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.*

Informe de Respuesta Rápida N° 861

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en pacientes con fibrosis quística.

Actualización del documento N° 833

Fecha de realización: Enero del 2022

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

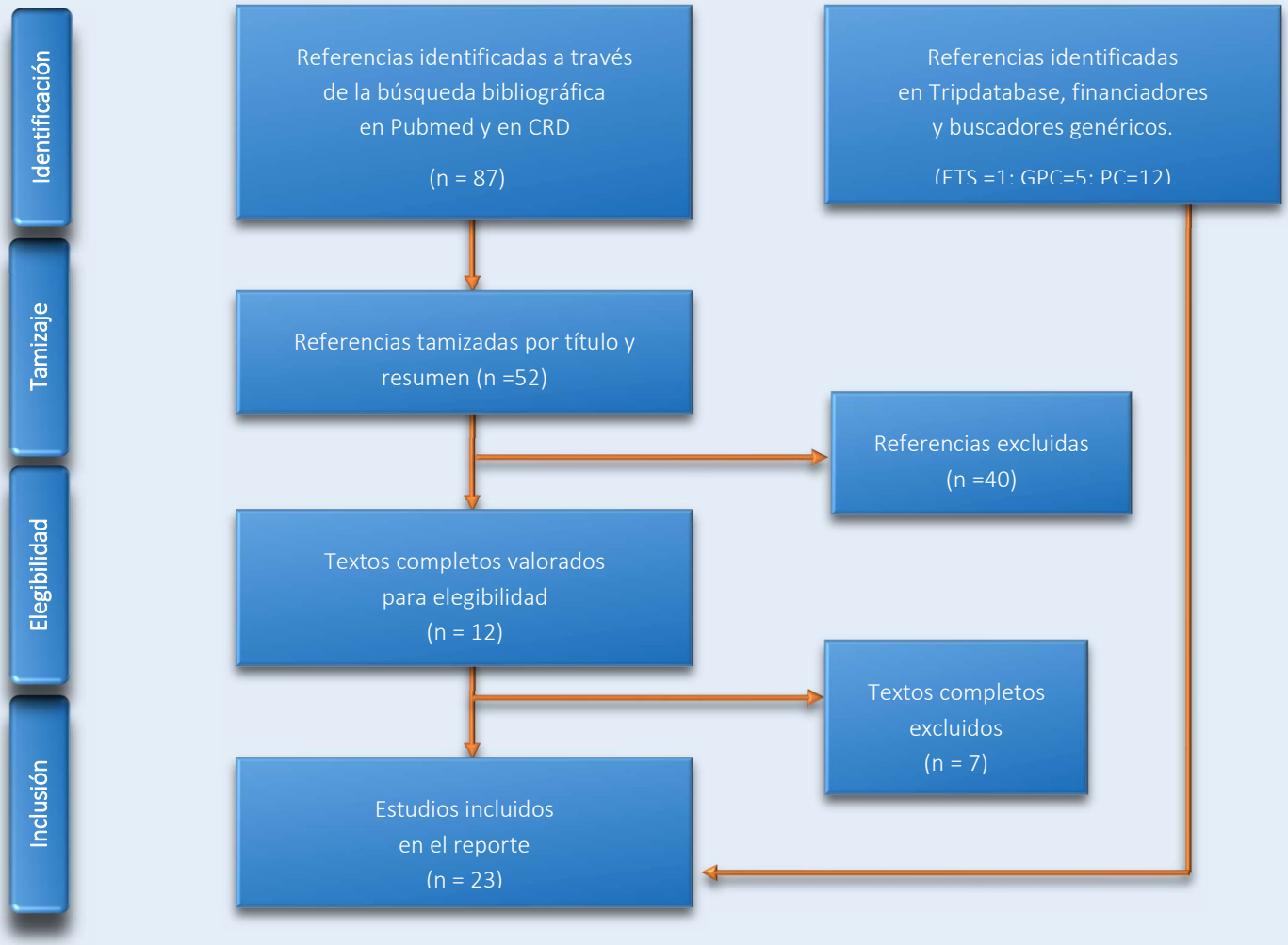
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 1 de Enero de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Cystic Fibrosis[Mesh] OR Fibrocystic*[tiab] OR Cystic fibrosis[tiab] OR Mucoviscidosis[tiab]) AND (Elexacaftor, Ivacaftor, Tezacaftor Drug Combination[Supplementary Concept] OR Trikafta[tiab] OR Kaftrio[tiab] OR Trixacar[tiab] OR ((Elexacaftor[Supplementary Concept] OR Elexacaftor[tiab]) AND (Ivacaftor[Supplementary Concept] OR Ivacaftor[tiab] OR Kalydeco[tiab]) AND (Tezacaftor[Supplementary Concept] OR Tezacaftor[tiab])))

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



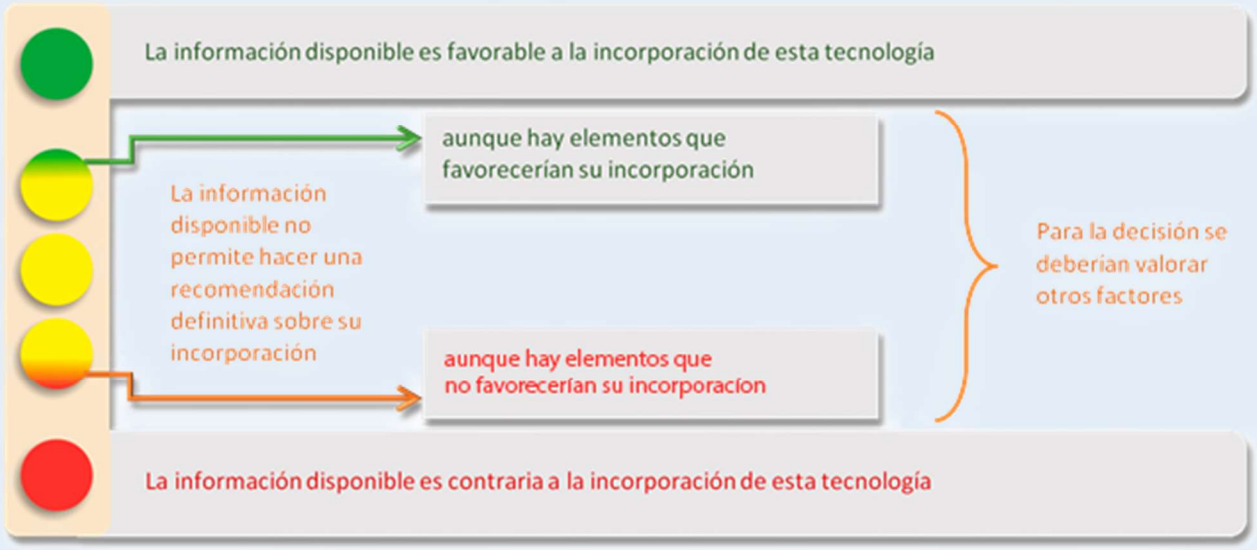
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en https://www.iecs.org.ar/metodosets2. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR ≤0,85) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	▪ Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	▪ Sobrevida (RR >0,95 y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,90 y <1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <0,85 pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".

(*continuación*). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] **ó** ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

**Costo-efectivo*: *se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)*

[§]***Alto impacto presupuestario**: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).*

[¥]***Elevado costo incremental respecto a su comparador**: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).*

[£]***Población afectada pequeña**: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.*

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: *Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor en pacientes con fibrosis quística.*

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes de 12 o más años con diagnóstico de fibrosis quística que cumplan los siguientes criterios:

- Genotipo homocigota F508del del CFTR o genotipo heterocigota con una mutación F508del y una mutación de función mínima.
- VEF1<90%
- No estar recibiendo otros medicamentos que contengan ivacaftor.
- No haber recibido previamente trasplante pulmonar.

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Dos comprimidos (elexacaftor 100mg/tezacaftor 50mg/ivacaftor 75 mg) por la mañana y un comprimido de 150 mg de ivacaftor por la noche.

Criterios de mantenimiento:

- Autorización inicial por 6 meses y reevaluación clínica mediante VEF1, exacerbaciones pulmonares, índice de masa corporal o cuestionario de fibrosis quística revisado [CFQ-R] en sudominio respiratorio.
- Nueva autorización por un año en caso de mejoría clínica según los parámetros mencionados anteriormente.

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura del tratamiento con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor el paciente deberá cumplir conlos siguientes requisitos:

- Fotocopia de historia clínica completa con evaluación actualizada que incluya análisis genéticode la mutación F 508 homocigota o genotipo F508-mutación de función mínima del CFTR, VEF_1,número de exacerbaciones en los últimos 6 meses, índice de masa corporal, cuestionario de fibrosis quística revisado [CFQ-R] en su dominio respiratorio.

Solicitud del medicamento por un médico especialista en fibrosis quística.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online March 26, 2015. doi:10.1002/14651858.CD009841.pub2

2. Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019;48(4). doi:10.3928/19382359-20190327-01

3. Pereyro S. Registro nacional de fibrosis quística. In: *8° Congreso Argentino de Neumonología*. ; 2018. https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2018/Neumonología/Pereyro_fibrosis_quistica.pdf

4. Castaños C, Pereyro S, Rentería F. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediat*. 2020;2021;119(1):S17-S35.

5. Patient Registry | Cystic Fibrosis Foundation. Accessed January 5, 2022. https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry

6. Informe del registro Nacional de Fibrosis Quística. Published online 2014. www.sap2.org.ar%2Fnewsletter%2Fenviados%2Finforme%2520fq.pdf&usg=AOvVaw0ervnDRXvTTcQvKNQTMwVs

7. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, et al. Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national sample. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1267-1278. doi:10.1007/s11136-011-0036-z

8. What is TRIKAFTA® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor)? Accessed January 5, 2022. https://www.trikafta.com/

9. FDA. Trikafta: Product Quality Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212273Orig1s000ChemR.pdf

10. FDA. Trikafta: Drug Approval Package.

11. DIMITROVA EK. Kaftrio. European Medicines Agency. Published June 23, 2020. Accessed January 2, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio

12. ANMAT. Disposición N° 5736/2021.

13. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(12). doi:10.1002/14651858.CD010966.pub3

14. CADTH. Reimbursement review: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Published online November 4, 2021. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0673-combined-report.pdf

15. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639

16. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, 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. *The Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8

17. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del* –Gating and –Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-825. doi:10.1056/NEJMoa2100665

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

19. Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, et al. Modulator Treatments for Cystic Fibrosis: Effectiveness and Value; Final Evidence Report and Meeting Summary. *Institute for Clinical and Economic Review*. Published online September 23, 2020. https://icer-review.org/material/cystic-fibrosis-2-final-evidence-report-and-meeting-summary/

20. IECS. Base de Costos Sanitarios. Accessed July 27, 2021. https://www.iecs.org.ar/base-de-costos-sanitarios/

21. Trikafta Prices, Coupons & Patient Assistance Programs. Drugs.com. Accessed January 5, 2022. https://www.drugs.com/price-guide/trikafta

22. Ley n° 27552 de Lucha contra la enfermedad de Fibrosis Quística de Páncreas o Mucoviscidosis. Accessed January 5, 2022. https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/233435

23. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/248352/20210819

24. Ministerio de Salud de Argentina. Sistema Único de Reintegros. http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/265000- 269999/266970/norma.htm

25. Portal de la Superintendencia de Salud de la República de Chile. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. Accessed January 5, 2022. http://www.supersalud.gob.cl/664/w3-search.html

26. República de Colombia. Plan Obligatorio de Salud (POS). https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/pos.aspx

27. Consejo General de Salubridad de México. Cuadro básico y catálogo de medicamentos. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf

28. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Accessed January 5, 2022. http://www.fnr.gub.uy/search/node/

29. Comité Federal Conjunto, Alemania(G-BA). Resolución acerca de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.

30. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | PBS Medicine Search. Accessed January 6, 2022. https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=elexacaftor

31. KAFTRIO / KALYDECO (KAFTRIO : ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor/ KALYDECO : ivacaftor). Haute Autorité de Santé. Accessed January 6, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220496/fr/kaftrio-/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor-/-tezacaftor-/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor

32. Formulary Guidance | CMS. Accessed January 6, 2022. https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance

33. Trikafta (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) - Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Accessed January 6, 2022. https://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2020/Specialty/MISC/Trikafta.html

34. Anthem. Rx Prior Authorization. Accessed January 6, 2022. https://www.anthem.com/ca/ms/pharmacyinformation/drugsalerts.html

35. Search | Cigna. Accessed January 6, 2022. https://www.cignahealthbenefits.com/es/search?query=trikafta

36. NICE. Project information | Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661] | Guidance | NICE. Accessed January 6, 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10566

37. NICE. *Cystic fibrosis: diagnosis and management.* National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.

38. Kavalieratos D, Georgiopoulos AM, Dhingra L, et al. Models of Palliative Care Delivery for Individuals with Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Informed Consensus Guidelines. *Journal of Palliative Medicine*. 2021;24(1):18-30. doi:10.1089/jpm.2020.0311

39. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):153-178. doi:10.1016/j.jcf.2018.02.006

40. Athanazio RA, Silva Filho LVRF da, Vergara AA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J bras pneumol*. 2017;43(3):219-245. doi:10.1590/s1806-37562017000000065