

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD  
(CONETEC)

# **Moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones Clase II (F508del) en el CFTR**

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°18

**Fecha de realización:** Septiembre a Diciembre de 2021

**Fecha de publicación:** Agosto de 2022



Ministerio de Salud  
**Argentina**

## **INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 18**

Moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones Clase II (F508del) en el CFTR.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

## GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente a la **Universidad Nacional de Río Negro y la Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS)**:

Fernando Tortosa - Gabriela Carrasco - Marina Tabares - Iusef Venturini Nasim

### **Supervisión CONETEC:**

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales - Lucas González

*El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.*

*En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económica y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.*

*Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.*

## RESUMEN EJECUTIVO

La fibrosis quística es una enfermedad crónica y progresiva, de origen genético, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR en sus siglas en inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). La disfunción de esta proteína tiene como consecuencia una deshidratación de las secreciones normales y fisiológicas de estos órganos (mucosidad broncopulmonar, jugos enzimáticos en el páncreas) provocando espesamiento de las mismas y obstrucción de sus espacios, lo que genera las manifestaciones de la enfermedad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, etc.). En la actualidad existen fármacos (potenciadores y moduladores) que se basan en corregir las anomalías estructurales y funcionales del gen CFTR, con especial interés en la mutación es la F508del (clase II). La mutación de F508del se caracteriza no sólo por la síntesis de una proteína CFTR alterada que no alcanza, o lo hace en una cantidad muy disminuida en la superficie apical de la célula epitelial, sino también porque esta proteína presenta un defecto de apertura del canal.

El objetivo general del presente informe es evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos potenciadores y moduladores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones F508del en el CFTR, así como su impacto en los presupuestos sanitarios, en la equidad y en la salud pública. Se realizó un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria a cargo de un equipo multidisciplinario, donde se consultó al Consejo Asesor para el Abordaje de Fibrosis Quística (CAPAFiQ) del Ministerio de Salud y Asociaciones de pacientes y sus familiares.

El cuerpo de la evidencia disponible muestra que para personas mayores de 6 años con mutaciones clase II (F508del), todas las intervenciones evaluadas son más beneficiosas que el mejor estándar de cuidado (placebo o comparador no activo) para mejorar la calidad de vida medida en CFQ-R y el VEF<sub>1</sub> absoluto y relativo. El beneficio observado es menor para reducir las exacerbaciones y podrían no aumentar los eventos adversos serios. Las intervenciones evaluadas no provocan un aumento importante del índice de masa corporal. Para las comparaciones frente a comparador activo se realizó un metaanálisis en red de elaboración propia, debido a la escasa evidencia disponible. La información resultante es que la triple combinación (elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor) podría producir un aumento importante en la calidad de vida y aumentar el VEF<sub>1</sub> en comparación con otros moduladores en combinación evaluados. Existe incertidumbre en el efecto de esta intervención en menores de 12 años de edad, debido a que la evidencia disponible en los ensayos clínicos sólo incluye personas mayores de 12 años de edad. Por otra parte, la duración del seguimiento y la falta de inclusión de desenlaces críticos como la presencia de exacerbaciones graves o la mortalidad, no permiten valorar los efectos estimados a largo plazo.

A fin de realizar una estimación de costos, se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de la triple terapia para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística en mayores de 12 años de edad y de 6 a 11 años como escenario ampliado, que sean homocigotos y/o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR. La incorporación de la triple terapia para personas mayores a los 6 años de edad implicaría en un gran desembolso adicional respecto a no incorporar la tecnología. Este incremento representaría un importante incremento en el gasto, superando los umbrales definidos por la CONETEC.

Respecto a políticas de cobertura relevadas, solo algunos países de altos ingresos brindan cobertura total, mientras que otros lo cubren de forma condicional requiriendo el cumplimiento de ciertas condiciones. En Latinoamérica solo Argentina posee una Ley específica, mientras

que el resto de los países relevados no se ha pronunciado sobre la cobertura hasta el momento.

La Mesa Técnica de manera global concluyó que con evidencia de muy baja a moderada certeza, existen beneficios y riesgos de pequeños a moderados, según el tratamiento evaluado. La incorporación de estos tratamientos respecto a cuidado estándar u otros moduladores en la indicación evaluada, conllevaría a un gasto de moderado a extenso según la evaluación económica de baja certeza elaborada. Finalmente, se concluyó que la incorporación de estas tecnologías generalmente podrían no tener impacto en la equidad o en la salud pública. La Mesa de Recomendación definió brindar cobertura condicional a la triple terapia sobre otros moduladores en la población evaluada sujeta a aspectos clínicos, económicos y de disponibilidad específicos.

# ÍNDICE

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN .....                                          | 6  |
| INTRODUCCIÓN .....                                                      | 7  |
| <i>INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA</i> .....                                 | 7  |
| <i>DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS</i> .....                             | 9  |
| OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA .....                 | 11 |
| METODOLOGÍA .....                                                       | 13 |
| <i>BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA</i> .....                                     | 13 |
| <i>PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS</i> .....  | 14 |
| <i>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</i> .....                                    | 17 |
| <i>ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO</i> .....                         | 18 |
| RESULTADOS .....                                                        | 20 |
| <i>EVIDENCIA CLÍNICA Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA</i> .....        | 20 |
| <i>Moduladores frente al mejor estándar de cuidado en FQ</i> .....      | 30 |
| <i>EVIDENCIA ECONÓMICA</i> .....                                        | 53 |
| <i>RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA</i> .....                   | 60 |
| <i>PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES</i> .....                             | 66 |
| <i>PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS</i> .....                | 67 |
| <i>PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD</i> ..... | 67 |
| <i>PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA</i> .....                              | 68 |
| CONCLUSIONES .....                                                      | 69 |
| PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN .....                                       | 69 |
| <i>MESA TÉCNICA</i> .....                                               | 69 |
| <i>MESA DE RECOMENDACIONES</i> .....                                    | 72 |
| COSULTA PÚBLICA .....                                                   | 74 |
| REFERENCIAS .....                                                       | 75 |

# CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave más frecuente en la raza caucásica. Su primera descripción clínica fue realizada por Andersen en 1938, y en 1989 se identificó el gen causante de la enfermedad. Así, desde la primera publicación sobre enfermos con FQ en los años 30, donde menos del 50% superaban el año de vida, actualmente la mediana de supervivencia es de 37,5 años, siendo las expectativas de vida para los nacidos a principios del siglo XXI de más de 50 años. Esto se ha debido al tratamiento integral y al desarrollo de terapias específicas, como las enzimas pancreáticas ácido-resistentes, antibioterapia antipseudomonas, diseño de fármacos para uso inhalatorio, terapias reparadoras del defecto básico, trasplante pulmonar y hepático y un correcto seguimiento y tratamiento nutricional. (1,2)

Según datos publicados en 2018 por el Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ), en Argentina se estima una incidencia de 1 cada 6.500 nacidos vivos y una prevalencia de 1255 pacientes, donde la mutación más frecuentemente reportada es la F508del con un 78,8% (n=1.088). (3)

Hasta el momento y a modo de tratamiento estándar, el enfoque de los pacientes con FQ consiste en el manejo de los síntomas y signos derivados de la alteración en la actividad del CFTR, fundamentalmente, la enfermedad pulmonar (fisioterapia respiratoria frecuente, antibióticos inhalados, mucolíticos inhalados) y la insuficiencia pancreática exocrina (soporte nutricional, sustitución con enzimas pancreáticas). (4–7) En la actualidad existen fármacos que se basan en corregir las anormalidades estructurales y funcionales del gen CFTR, con especial interés en la mutación es la F508del. La mutación de F508del (clase II) se caracteriza no sólo por la síntesis de una proteína CFTR alterada que no alcanza, o lo hace en una cantidad muy disminuida en la superficie apical de la célula epitelial, sino también porque esta proteína presenta un defecto de apertura del canal. (5,6)

Se postula que los fármacos potenciadores y moduladores podrían mejorar la sobrevida y calidad de vida, como también reducir las complicaciones de la enfermedad, en pacientes con FQ con una mutación en la F508del (clase II). (8–10)

# INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica y progresiva, de origen genético, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR en sus siglas en inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). El CFTR actúa fundamentalmente como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico. Se localiza en la superficie apical de las células epiteliales de diferentes órganos tales como pulmón, páncreas, intestino y otros. La disfunción de esta proteína tiene como consecuencia una deshidratación de las secreciones normales y fisiológicas de estos órganos (mucosidad broncopulmonar, jugos enzimáticos en el páncreas) provocando espesamiento de las mismas y obstrucción de sus espacios, lo que genera las manifestaciones de la enfermedad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, etc.). (1,2,9)

La afectación pulmonar es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ, mientras que otras manifestaciones pueden ser la diabetes o la enfermedad hepática también causas relevantes de morbimortalidad. (2) Se caracteriza por ser una enfermedad multisistémica y progresiva, que se puede presentar bajo diferentes formas clínicas, algunas de ellas estrechamente relacionadas con la edad del paciente. Los síntomas y signos de presentación habituales incluyen infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática y niveles elevados de cloruro en el sudor. Se ha informado para Estados Unidos una mediana de supervivencia de 39,3 años (IC95%, 37,3 a 41,4) según el Informe de registro 2014 de la Fundación de Fibrosis Quística, (11) mientras para los años 2008 a 2013 el Registro Europeo de Pacientes de la Sociedad de Fibrosis Quística registró un número total de muertes de 1.754 (3,97%) en 27 países.(12)

Si bien no existe una cura para la fibrosis quística, el tratamiento temprano y agresivo pueden aliviar los síntomas, reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida. En la actualidad existen fármacos que se basan en corregir las anomalías estructurales y funcionales del gen CFTR, con especial desarrollo para la mutación F508del. Entre los compuestos que se utilizan destacan los moduladores del CFTR, que son capaces de corregir el defecto básico de la FQ, el que ocurre en la proteína. (1,2,13)

## INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Según datos publicados en 2018 por el Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) administrado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias dependiente de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Malbrán, en Argentina se estima una incidencia de 1 cada 6.500 nacidos vivos y una prevalencia de 1.255 pacientes. (3) Actualmente el registro cuenta con un seguimiento histórico de 1.458 pacientes, donde 775 son de sexo masculino y 683 femeninos, con 851 pacientes mayores de 12 años y el resto son menores de esa edad (información aportada por la Dirección Nacional de Medicamentos Especiales y de Alto Precio del Ministerio de Salud de Nación). (3) Respecto a otros países, Estados Unidos estima que la incidencia varía entre 1 en 2.000 a 3.000 nacidos vivos, mientras que para Europa se encuentra una mayor incidencia en Irlanda 1 en 1.800 y la más baja en Finlandia con 1 en 20.000.(11) En 2018 el RENAFOQ informó que la mutación F508del es la más frecuentemente reportada con una prevalencia estimada de 78,8%; sin embargo, hoy en día es difícil estimarlo debido a heterogeneidad en la forma de carga de datos. Por otro lado el último informe anual de la Fundación de Fibrosis Quística de los Estados Unidos, informó que la mutación más prevalente en ese país también es la F508del, donde se estima que esta mutación está presente del 85 al 90% de los pacientes.(5) El RENAFOQ también reporta que los pacientes incluidos fueron diagnosticados en 63 centros asistenciales en todo el país y que un total 88 pacientes del registro figuran como fallecidos.

En relación a la cobertura médica de los pacientes registrados 539 de los pacientes con FQ no tendrían ninguna cobertura médica, 659 tienen cobertura completa y 150 pacientes figuran con cobertura parcial.(3)

**Tabla 1:** Datos del Registro Nacional de Fibrosis Quística de Argentina, año 2020 (información aportada por la Dirección Nacional de Medicamentos Especiales y de Alto Precio del Ministerio de Salud de Nación)

| Variable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N° de pacientes RENAFQ 2020         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| número total de pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.458                               |
| edad de 6 meses a 1 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10                                  |
| de 2 a 5 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 203                                 |
| mayores a 6 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1.239                               |
| de 6 a 11 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 384                                 |
| mayores a 12 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 861                                 |
| Heterocigota F508del                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 494 (34% del total)                 |
| Homocigota F508del                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 397 (27% del total)                 |
| het+homo F508del mayores a 12 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 532 (62% de los mayores de 12 años) |
| het+homo F508del mayores a 6 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 761 (61% de los mayores de 6 años)  |
| het+homo F508del mayores de 6 a 11 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 233                                 |
| homocigota del508F mayor a 12 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 211                                 |
| homocigota del508F mayor a 6 A 11 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 117                                 |
| Mayores a 6 años con E56K / G178R / S549R / S977F / F1074L / 2789+5G A / P67L / E193K / G551D / F1052V / D1152H / 3272-26A G / R74W / L206W / G551S / K1060T / G1244E / 3849+10kbC T / D110E / R347H / D579G / A1067T / S1251N / D110H / R352Q / 711+3A G / G1069R / S1255P / R117C / A455E / E831X / R1070Q / D1270N / R117H / S549N / S945L / R1070W / G1349D | 147 (estimado)                      |

## DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS

### Ivacaftor

Es un potenciador de la proteína CFTR, es decir, *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. No se ha elucidado por completo el mecanismo exacto que lleva a ivacaftor a potenciar la actividad de apertura de formas normales de CFTR y algunas formas de CFTR mutantes en este sistema. La forma de administración es oral, a través de comprimidos, y la dosis depende de la edad del paciente como del esquema en forma de monoterapia o en combinación. En adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más, la dosis recomendada es de 150 mg por vía oral cada 12 horas (dosis total diaria de 300 mg) con alimentos que contengan grasas. (14,15)

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha autorizado su comercialización en monoterapia para mayores de 6 años de edad con FQ, con un peso mayor de 25 kg y con distintas mutaciones en el gen CFTR pertenecientes a la clase III, IV, y como también en heterocigotas del F508del. (12) Mientras que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) actualmente ha autorizado su comercialización en monoterapia para personas con FQ mayores a 4 meses de edad que tienen una mutación en el gen CFTR que responde a ivacaftor basado en datos clínicos y/o de ensayos *in vitro*, donde no menciona el F508del. (16)

### Lumacaftor en combinación con ivacaftor

Lumacaftor es un corrector de CFTR que actúa directamente en F508del mejorando su procesamiento y transporte celular, incrementando de este modo la cantidad de CFTR funcional en la superficie celular. El efecto combinado de la combinación de lumacaftor e ivacaftor es el aumento de la cantidad y de la función de F508del-CFTR en la superficie celular, dando lugar a un aumento del transporte de los iones de cloruro. Sin embargo, no se conocen los mecanismos exactos por los que lumacaftor mejora el procesamiento y el transporte celular de F508del-CFTR e ivacaftor potencia el F508del-CFTR. (14) La forma de administración es oral y la dosis depende de la edad del paciente. En mayores de 12 años de edad la dosis diaria es de lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg (dos comprimidos cada 12 hs) con alimentos que contienen grasas, mientras que para personas de 6 a 11 años de edad la misma es de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg (dos comprimidos cada 12 hs). (17,18)

La ANMAT ha autorizado su comercialización en personas con FQ mayores a los 6 años de edad que son homocigotas para la mutación F508del en el gen CFTR. Se advierte que si se desconociera el genotipo del paciente, se deberá emplear una prueba de mutación de FQ aprobada para detectar la presencia de mutación F508del en ambos alelos del gen CFTR. (14) La FDA y la EMA actualmente lo han autorizado en personas con FQ mayores de 2 años de edad que son homocigotas para la mutación F508del en el gen CFTR. (19)

### Tezacaftor en combinación con ivacaftor

Tezacaftor es un corrector selectivo de la proteína CFTR que se une al primer dominio de la proteína que atraviesa la membrana (MSD-1) de CFTR. Tezacaftor facilitaría el procesamiento celular y el transporte de las formas de CFTR mutantes múltiples o normales (incluida F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular, lo que conlleva a un aumento del transporte de cloruro *in vitro*. La forma de administración es oral y la dosis depende de la edad del paciente. Para mayores de 12 años

la dosis comprende 100 mg de tezacaftor/ivacaftor 150 mg (un comprimido) por vía oral por la mañana e ivacaftor 150 mg (un comprimido) por la noche con grasas que contienen alimentos, aproximadamente con 12 horas de diferencia. Para personas de 6 a 11 años de edad, que pesen menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor por la mañana y 75 mg de ivacaftor por la noche, con aproximadamente 12 horas de diferencia. (20–22)

La ANMAT ha autorizado su comercialización para el tratamiento de personas con FQ a partir de los de 6 años de edad y con un peso mayor o igual a 30 kg que son homocigotas para la mutación F508del que presentan al menos una mutación en el gen regulador de la CFTR que presenta respuesta en base a los datos in vitro y/o la evidencia clínica. La FDA y EMA actualmente lo autorizan para el tratamiento de personas con FQ a partir de 6 años que son homocigotos para la mutación F508del o que tienen al menos una mutación en CFTR que responde a tezacaftor/ivacaftor basado en datos in vitro y/o evidencia clínica. (22)

### **Elexacaftor en combinación con tezacaftor e ivacaftor**

Elexacaftor y tezacaftor son correctores de la proteína CFTR que se unen a sitios diferentes en la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el transporte de F508del-CFTR para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas por separado. El efecto combinado de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor aumentaría la cantidad y la función de F508del-CFTR en la superficie celular, lo que produciría un aumento de la actividad de CFTR medida según el transporte de cloruro mediado por CFTR. Sin embargo, con respecto a las variantes CFTR distintas a F508del en el segundo alelo, no está claro si esta combinación también aumenta la cantidad de estas variantes CFTR mutado en la superficie celular y potencia la probabilidad de apertura (o activación) de su canal, ni en qué medida lo hace. (6) La dosis diaria recomendada para personas mayores de 6 años de edad y con un peso de 30kg o mas, es 200 mg de elexacaftor/100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor (dos comprimidos) por la mañana y un comprimido de 150 mg de ivacaftor por la noche, con un intervalo de 12 horas aproximadamente y junto a alimentos que contienen grasas. (23–26)

La ANMAT ha autorizado recientemente su comercialización en personas mayores de 6 años de edad y con un peso de 30kg o mas, que son homocigotas o heterocigotas para F508del en el CFTR o una mutación en el gen CFTR que responde según los datos in vitro. La FDA y EMA actualmente lo han autorizado en personas mayores de seis años de edad con FQ, que tienen por lo menos una mutación F508del del gen regulador del CFTR. (24–26)

# OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, recomendaciones, políticas de cobertura y aspectos económicos de los fármacos moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones Clase II (F508del) en el CFTR.

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Debería usarse ivacaftor 150mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR?
- ¿Debería usarse lumacaftor + ivacaftor 200/150mg cada 12 hs para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR?
- ¿Debería usarse lumacaftor + ivacaftor 400/250mg cada 12 hs para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR?
- ¿Debería usarse tezacaftor + ivacaftor 100/150 cada 12 hs + 150mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR?
- ¿Debería usarse tezacaftor + ivacaftor 100/150 cada 12 hs + 150mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son heterocigotos para mutaciones distintas a F508del en el gen de CFTR?
- ¿Debería usarse elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 cada 12 hs + 150 mg para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR?
- ¿Debería usarse elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 cada 12 hs + 150 mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR?
- ¿Debería usarse elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 cada 12 hs + 150 mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 12 años de edad que con mutaciones distintas a F508del en el gen CFTR?

## PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de ivacaftor 150mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de Lumacaftor + ivacaftor 200/150mg cada 12 hs para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de Lumacaftor + ivacaftor 400/250mg cada 12 hs para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de tezacaftor + ivacaftor 100/150 cada 12 hs + 150mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de tezacaftor + ivacaftor 100/150 cada 12 hs + 150mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son heterocigotos para mutaciones distintas a F508del en el gen de CFTR?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 cada 12 hs + 150 mg para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 cada 12 hs + 150 mg para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR?
- ¿Cuáles son las políticas de cobertura en los diferentes sistemas de salud para el uso de estos tratamientos en la población objetivo?

# METODOLOGÍA

## BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSa, CRD (del inglés, *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: Base de datos internacional para las ETS de INHATA (su sigla del inglés, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en agencias como NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá y CONITEC (del portugués, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) de Brasil.

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

Para las comparaciones en personas con FQ portadoras de una mutación F508del, se realizó una revisión sistemática de elaboración propia. Debido a la ausencia de comparaciones directas entre las intervenciones, para estimar el efecto entre las intervenciones activas incluidas para la personas portadoras de esta mutación, se realizó además un metaanálisis en red. Se establecieron previamente los siguientes análisis de sensibilidad: Grupo etario (menor a 6 años, entre 6 y 11 años y mayor a 12 años) y según el riesgo de sesgo. Para valorar la confianza en los subgrupos mutaciones del F508 (heterocigota/homocigota) y grupo etario, se utilizó la herramienta ICEMAN. (27)

A través de esta búsqueda se seleccionaron las revisiones sistemáticas realizadas dentro de los últimos 5 años y aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2. De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extrajeron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Se buscó en Pubmed desde Diciembre del 2010 hasta el 30 de Noviembre del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda:

**Tabla 2:** Estrategia de búsqueda

| Estrategia de búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Base de datos | Resultados | Fecha                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|----------------------|
| #Search: ((elexcaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination [Supplementary Concept] OR elexacaftor- ivacaftor- tezacaftor drug combination[tiab] OR elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor[tiab] OR trikafta[tiab]) OR (lumacaftor, ivacaftor drug combination [Supplementary Concept] OR ivacaftor, lumacaftor drug combination[tiab] OR ivacaftor – lumacaftor[tiab] OR Orkambi[tiab]) OR (ivacaftor [Supplementary Concept] OR VX-770[tiab] OR Kalydeco[tiab]) OR (tezacaftor, ivacaftor drug combination [Supplementary Concept] OR tezacaftor and ivacaftor[tiab] OR tezacaftor; ivacaftor[tiab] OR tezacaftor – ivacaftor[tiab] OR Symdeko[tiab])) AND (Cystic Fibrosis[MeSH] OR Fibrosis, Cystic[tiab] OR Mucoviscidosis[tiab] OR Pulmonary Cystic Fibrosis[tiab] OR Cystic Fibrosis*[tiab] OR Pancreatic Cystic Fibrosis[tiab] OR Fibrocystic*[tiab]) | Pubmed        | 776        | 2012-<br>Nov<br>2021 |
| #Filters: Systematic Review Sort by: Publication Date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pubmed        | 10         | 2012-<br>2021        |

## PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en las preguntas PICO definidas por los siguientes criterios:

**Tabla 3:** preguntas PICO

| PICO 1   |                                                                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b> | pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR |
| <b>I</b> | ivacaftor 150 mg cada 12 hs                                                                                             |
| <b>C</b> | placebo, otros moduladores autorizados en Argentina                                                                     |
| PICO 2   |                                                                                                                         |
| <b>P</b> | pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR "                   |
| <b>I</b> | Lumacaftor + ivacaftor 200/150mg cada 12 hs                                                                             |
| <b>C</b> | placebo, otros moduladores autorizados en Argentina                                                                     |
| PICO 3   |                                                                                                                         |

|                                                      |                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b>                                             | pacientes con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR                     |
| <b>I</b>                                             | Lumacaftor + ivacaftor 400/250mg cada 12 hs                                                                                 |
| <b>C</b>                                             | placebo, otros moduladores autorizados en Argentina                                                                         |
| <b>PICO 4</b>                                        |                                                                                                                             |
| <b>P</b>                                             | pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR |
| <b>I</b>                                             | tezacaftor + ivacaftor 100/150 cada 12 hs + 150mg                                                                           |
| <b>C</b>                                             | placebo, otros moduladores autorizados en Argentina                                                                         |
| <b>PICO 5</b>                                        |                                                                                                                             |
| <b>P</b>                                             | pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son heterocigotos para mutaciones distintas a F508del en el gen de CFTR    |
| <b>I</b>                                             | tezacaftor + ivacaftor 100/150 cada 12 hs + 150mg                                                                           |
| <b>C</b>                                             | placebo, otros moduladores autorizados en Argentina                                                                         |
| <b>PICO 6</b>                                        |                                                                                                                             |
| <b>P</b>                                             | pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR         |
| <b>I</b>                                             | elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 cada 12 hs + 150 mg                                                          |
| <b>C</b>                                             | placebo, otros moduladores autorizados en Argentina                                                                         |
| <b>PICO 7</b>                                        |                                                                                                                             |
| <b>P</b>                                             | pacientes con FQ mayores de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR     |
| <b>I</b>                                             | elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 cada 12 hs + 150 mg                                                          |
| <b>C</b>                                             | placebo, otros moduladores autorizados en Argentina                                                                         |
| <b>PICO 8</b>                                        |                                                                                                                             |
| <b>P</b>                                             | Pacientes con FQ mayores de 12 años de edad que con mutaciones distintas a F508 del en el gen CFTR                          |
| <b>I</b>                                             | elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor 100/50/75 cada 12 hs + 150 mg                                                          |
| <b>C</b>                                             | placebo, otros moduladores autorizados en Argentina                                                                         |
| <b>Desenlaces, diseños y criterios de exclusión.</b> |                                                                                                                             |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Puntos finales relevantes</b> | <b>Eficacia (en orden decreciente de importancia):</b> Sobrevida, Calidad de Vida (CFQ-R), Cambio relativo de VEF1% predicho respecto el estado basal, Cambio absoluto de VEF1% predicho respecto el estado basal, Tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar. <b>Seguridad:</b> Eventos adversos severos, Eventos adversos moderados y leves, Exacerbaciones pulmonares durante el seguimiento. |
| <b>Diseño de estudios</b>        | Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados (ECA), ECA, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Criterios de Exclusión</b>    | Para las estimaciones de efectos de las intervenciones no serán incluidos estudios que no sean ensayos clínicos aleatorizados con diseño paralelo. Serán excluidos estudios de diseño cruzado y estudios observacionales.                                                                                                                                                                           |

Para la priorización e importancia de los desenlaces ha evaluar se adoptó una perspectiva desde el punto de vista del paciente considerando sus potenciales preferencias a través de un formulario enviado a las asociaciones de pacientes, y por consenso entre los miembros del panel de expertos de Consejo Asesor para el Abordaje de la Fibrosis Quística (CAPAFiQ) en la Dirección Nacional de Medicamentos Especiales y de Alto Precio del Ministerio de Salud de la Nación. Los resultados de la votación del panel, utilizando la herramienta GRADE para la ponderación de desenlaces (puntaje de 1-3=desenlace no importante para la toma de decisiones, de 4-6=importante y 7-9=desenlace crítico), pueden verse en la siguiente tabla:

**Tabla 4:** Resultado de la votación al panel de expertos en la CAPAFiQ.

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

\* Calidad de Vida (CFQ-R): El Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) es un cuestionario diseñado específicamente para pacientes con FQ, que fue inicialmente desarrollado en Francia y traducido a diferentes idiomas. El CFQ-R se desarrolló para evaluar los efectos de la enfermedad y sus tratamientos en el funcionamiento diario en varios dominios, por ejemplo: síntomas respiratorios, funcionamiento físico y vitalidad. (28)

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>. (29–31)

La variable cuantitativa CFQ-R fue dicotomizada, teniendo en cuenta la diferencia mínima clínicamente importante de 4 puntos para CFQ-R. Este método distributivo aplicado para datos asimétricos permite a los investigadores proporcionar estimaciones tanto continuas

como dicotomizadas sin perder información ni precisión, y tendrá el efecto de proporcionar una comprensión práctica de la diferencia de medias en términos de proporciones.(32). Por otro lado el cambio del VEF1 con respecto al basal será expresada como valor continuo en puntos porcentuales, dado que no se pudo contextualizar al no encontrarse un umbral de relevancia clínica para este desenlace.

Se pre establecieron los siguientes análisis de sensibilidad: Grupo etario (menor a 6 años, entre 6 y 11 años y mayor a 12 años); Riesgo de sesgo de los estudios incluidos; Presencia de mutación homocigota y heterocigota para F508del. Para todas las comparaciones en las que se sospechó heterogeneidad no explicada, se realizó uno de los análisis de subgrupo pre especificados.

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

A fin de realizar una estimación de costos, se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística en mayores de 12 años de edad y de 6 a 11 años como escenario ampliado, que sean homocigotos y/o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR. Para el análisis se consideró un horizonte temporal de 3 años y se utilizó la perspectiva del sistema de salud argentino. La población objetivo fue calculada a partir de la estimación total país a según el INDEC para los próximos años, y la información publicada por Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) administrado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias dependiente de la ANLIS para el año 2020, en cuanto número de pacientes diagnosticados, sus edades y tipo mutación F508del en el gen CFTR. Los costos se expresaron en pesos argentinos corrientes al mes de noviembre del año 2021 y en dólares. Como medidas de resultado se presenta el análisis de AIP diferencial absoluto para la incorporación de Elexacaftor+Tezacaftor+Ivacaftor frente a Lumacaftor+Ivacaftor y Tezacaftor+Ivacaftor para la población de referencia.

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere en umbral de alto impacto presupuestario. Se tomo el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Riviere y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina, 2021. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-America-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>). Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (diciembre/2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economiygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>). Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo

de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021).

Para la definición de la población objetivo, se tomaron las participaciones de mercado de utilización de la tecnología promedio en tres años, expresadas en el análisis de impacto presupuestario; y para definir el costo total de adquisición del fármaco se tomó el promedio de los tres años para el tratamiento de la población objetivo. Ese monto se lo comparó con el umbral de alto impacto presupuestario y se estimó la reducción sobre el precio de venta al público (PVP) para que la cobertura del tratamiento de esa cantidad de personas no supere dicho umbral. De esta forma se busca que la incorporación de la tecnología sea asequible para todos los financiadores y que se eviten procesos de demanda judicial que son poco beneficiosos para los y las pacientes, de modo que la reducción de precio sugerida permitiría no poner en riesgo financiero a las instituciones que otorgan cobertura.

# RESULTADOS

## EVIDENCIA CLÍNICA Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Se dividieron los resultados en 4 intervenciones diferentes para el tratamiento de personas con fibrosis quística y mutaciones Clase II (F508del):

**Monoterapia con ivacaftor,**

**Combinación de lumacaftor más ivacaftor**

**Combinación de tezacaftor más ivacaftor**

**Triple combinación de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor.**

Las poblaciones para cada intervención fueron las incluidas en las preguntas PICO definidas por el panel y tuvieron en cuenta la edad (entre 6 a 11 años y mayor a 12 años) y el tipo de mutación del F508del (heterocigota u homocigota). Las cuatro intervenciones se consideran por separado, primero contra mejor estándar de cuidado (comparador no activo) y luego frente a comparador activo. Más información sobre las intervenciones, comparadores y poblaciones incluidas, se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5:** Intervenciones, comparadores y poblaciones

| Intervención                         | Comparador                                       | Población                                                                                                           |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ivacaftor (monoterapia)              | Mejor estandar de cuidado (comparador no activo) | Mayor a 6 años años homocigota o heterocigota paraF508 del                                                          |
|                                      | Otros moduladores (comparador activo)            |                                                                                                                     |
| Lumacaftor + ivacaftor               | Mejor estandar de cuidado (comparador noactivo)  | Entre 6 y 11 años homocigota para F508 del Mayor a 12 años años homocigota para F508 del                            |
|                                      | Otros moduladores (comparador activo)            |                                                                                                                     |
| Tezacaftor + ivacaftor               |                                                  | Mayor a 12 años años homocigota o heterocigota paraF508 del                                                         |
| Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor | Mejor estandar de cuidado (comparador noactivo)  | Mayor a 12 años años homocigota o heterocigota paraF508 del Entre 6 y 11 años homocigota heterocigota para F508 del |
|                                      | Otros moduladores (comparador activo)            |                                                                                                                     |

Para el estudio del uso de Ivacaftor para el tratamiento de personas con mutaciones clase II se actualizó la revisión sistemática realizada por Skilton y cols. (10) Esta revisión incluyó

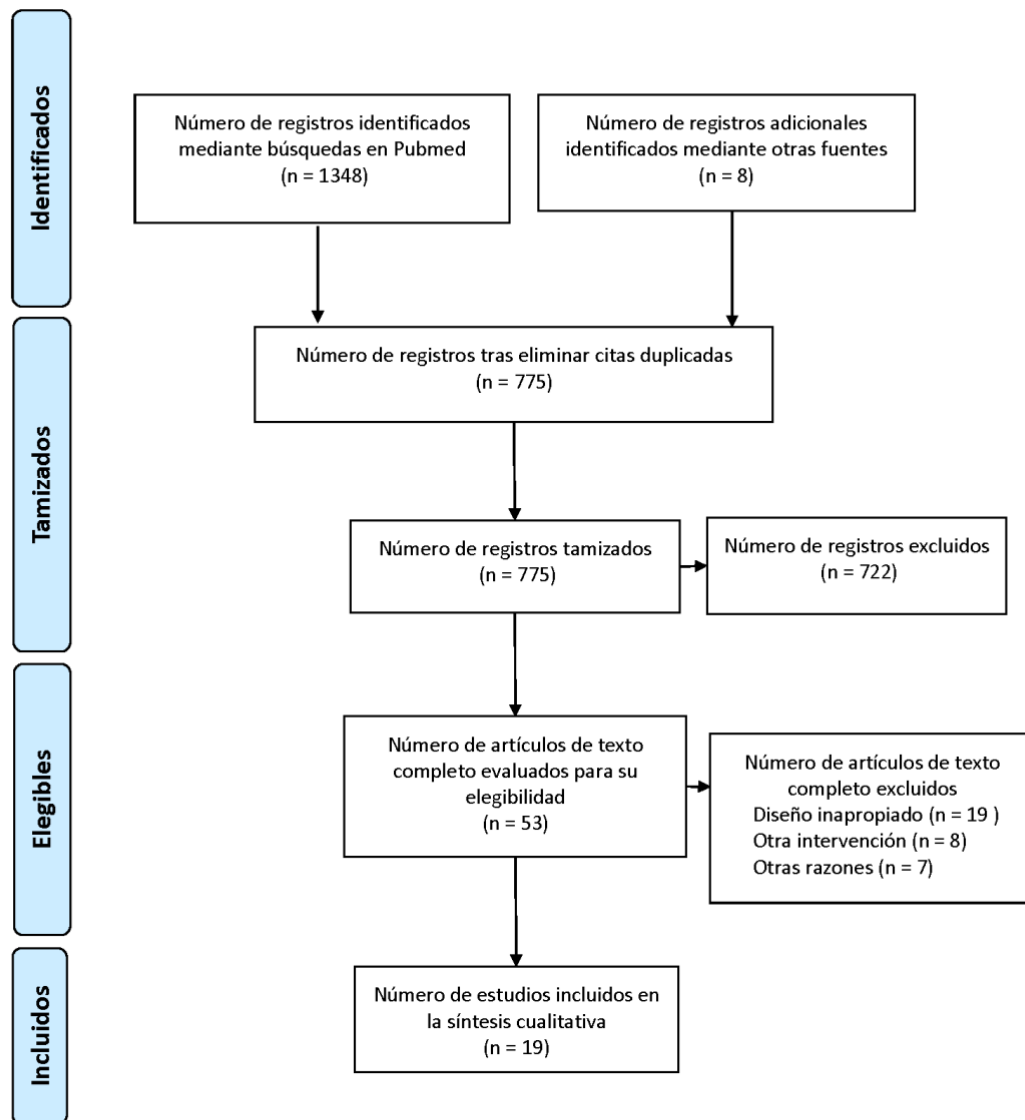
todos los desenlaces relacionados con Ivacaftor frente a placebo u otros tratamientos en personas con fibrosis quística. Para las comparaciones en personas con FQ portadoras de una mutación F508 del (ClaseII), se actualizó la revisión sistemática realizada por Southern y col. (9)

**Tabla 6:** Revisiones sistemáticas que cumplieron criterios de inclusión.

| Revisión sistemática | Intervención                                                                                              | Poblaciones                                                 | N estudios incluidos | Año última búsqueda  | Valoración AMSTAR-2       |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| <b>Skilton 2019</b>  | - Ivacaftor                                                                                               | F508del (clase II)<br>G551D (clase III)<br>R117H (clase IV) | 5                    | Hasta Noviembre 2018 | <b>MODERADA CONFIANZA</b> |
| <b>Southern 2020</b> | - 4PBA<br>- CPX<br>- Lumacaftor<br>- Cavosonstat<br>- Lumacaftor<br>- Ivacaftor<br>- Tezacaftor-ivacaftor | F508del (clase II)                                          | 13                   | Hasta Febrero 2018   | <b>ALTA CONFIANZA</b>     |

Luego de la actualización de la búsqueda y selección de los estudios, presentamos el diagrama de flujo en el gráfico a continuación:

**Gráfico 1:** Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Para más información, visite: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

Se incluyeron los siguientes estudios clínicos para responder a las preguntas de investigación:

**Tabla 7:** Estudios incluidos en el análisis cuantitativo.

| Primer autor/ año              | Nombre fantasía | Intervención                       | Comparador           | Mutación                                                    | Características                                                                                        | Edad de inclusión | N total |
|--------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|
| <b>Flume 2012 (33)</b>         | DISCOVER        | Ivacaftor monoterapia              | PLACEBO              | Homocigota F508                                             | Edad media 22,8 años (+/- 10), IMC 20 (15-31), VEF1 basal = 79,7%                                      | > 12 años         | 140     |
| <b>Wainwright2015a (34)</b>    | TRAFFIC         | Lumacaftor/ Ivacaftor              | PLACEBO              | Homocigota F508                                             | Edad media 25.4 años (12–64). IMC 21, VEF1 basal = 60% (34-100). 93,5% VEF1 > 40%                      | >12 años          | 1108    |
| <b>Wainwright2015b (34)</b>    | TRANSPORT       | Lumacaftor/ Ivacaftor              | PLACEBO              | Homocigota F508                                             |                                                                                                        |                   |         |
| <b>Ratjen 2017 (35)</b>        |                 | Lumacaftor/ Ivacaftor              | PLACEBO              | Homocigota F508                                             | Edad media 8,8 años (+/- 1,6). IMC 16,5; VEF1 basal = 89,8% (+/- 12,4%)                                | 6 a 11 años       | 204     |
| <b>Taylor-Cousar 2017 (36)</b> |                 | Tezacaftor/ Ivacaftor              | PLACEBO              | Homocigota F508                                             | Edad media 26,9 años (+/- 11,2). IMC 20,9 +/- 2,9; VEF1 basal = 59,6% (+/- 14,7%). CFQ-R 70,1 +/- 16,8 | >12 años          | 510     |
| <b>Munck 2020 (21)</b>         |                 | Tezacaftor/ Ivacaftor              | PLACEBO              | Genotipos mutación F508 con función residual (heterocigota) | Edad media 26,2 años (+/- 9,6). IMC 21,4 +/- 3,2; VEF1 basal = 57,3% (+/-15,3%). CFQ-R 67,7 +/- 16     | >12 años          | 168     |
| <b>Heijerman 2019 (37)</b>     |                 | Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor | Tezacaftor/Ivacaftor | Homocigota F508                                             | Edad media 28,8 años (+/- 11,5). IMC 21,7 +/- 3,2; VEF1 basal = 61,6% (+/- 15,4%). 89%                 | >12 años          | 107     |

|                            |                                          |                          |                                                                                         |                                                                                                                                                                                             |          |     |
|----------------------------|------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----|
|                            |                                          |                          |                                                                                         | tenía VEF1 > 40%. CFQ-R 70,6 +/- 16,2                                                                                                                                                       |          |     |
| <b>Middleton 2019 (38)</b> | Elexacaftor/<br>Tezacaftor/<br>Ivacaftor | PLACEBO                  | Genotipos<br>mutación<br>F508 con<br>función<br>residual<br>(heterocigota)              | Edad media<br>25,6 años (+/-<br>9,7). IMC 21,5<br>+/- 3; VEF1<br>basal = 61,6%<br>(+/-15%). 91%<br>tenía VEF1 ><br>40%. CFQ-R<br>68,3 +/- 17                                                | >12 años | 403 |
| <b>Barry 2021a (39)</b>    | Elexacaftor/<br>Tezacaftor/<br>Ivacaftor | Ivacaftor                | Genotipos<br>mutación<br>F508 con<br>función<br>residual<br>(heterocigota)              | Edad media<br>37,7 años (+/-<br>14,7). El 88,6%<br>era mayor a<br>18 años. IMC<br>24,1 +/- 4,7;<br>VEF1 basal =<br>67% (+/-<br>15,7%). 98,5%<br>tenía VEF1 ><br>40%. CFQ-R<br>76,5 +/- 16,6 | >12 años | 258 |
| <b>Barry 2021b (39)</b>    | Elexacaftor/<br>Tezacaftor/<br>Ivacaftor | Ivacaftor                | Genotipos<br>mutación<br>F508 con<br>función<br>residual<br>(heterocigota)<br>Arg117His | Edad media<br>37,7 años (+/-<br>14,7). El 88,6%<br>era mayor a<br>18 años. IMC<br>24,1 +/- 4,7;<br>VEF1 basal =<br>67% (+/-<br>15,7%). 98,5%<br>tenía VEF1 ><br>40%. CFQ-R<br>76,5 +/- 16,6 | >12 años | 95  |
| <b>Barry 2021c (39)</b>    | Elexacaftor/<br>Tezacaftor/<br>Ivacaftor | Tezacaftor/<br>Ivacaftor | Genotipos<br>mutación<br>F508 con<br>función<br>residual<br>(heterocigota)              | Edad media<br>37,7 años (+/-<br>14,7). El 88,6%<br>era mayor a<br>18 años. IMC<br>24,1 +/- 4,7;<br>VEF1 basal =<br>67% (+/-<br>15,7%). 98,5%<br>tenía VEF1 ><br>40%. CFQ-R<br>76,5 +/- 16,6 | >12 años | 163 |

Para la realización de las comparaciones en red fueron incluidos los siguientes estudios:

**Tabla 8:** Estudios incluidos para las comparaciones en red para los desenlaces: cambio del CFQ-R y VEF1 en personas con FQ con mutaciones F508del.

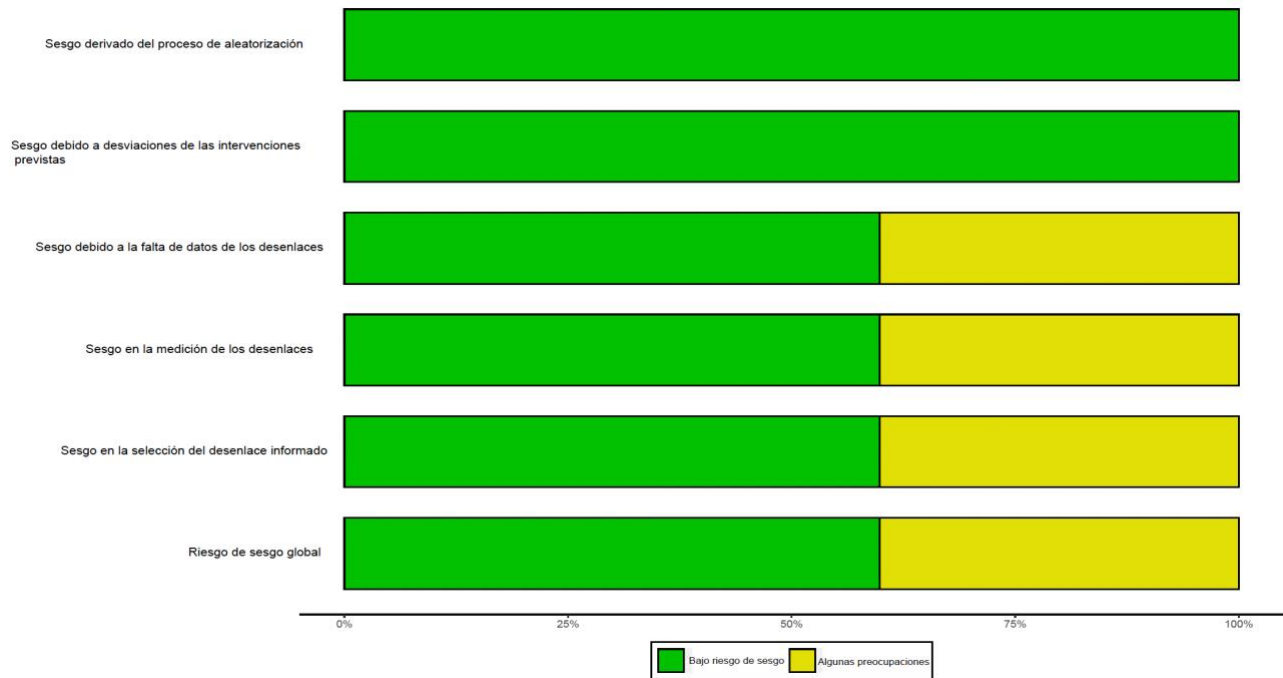
| Autor                          | tratamiento 1                        | tratamiento 2        | Subgrupo                                            |
|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Heijerman 2019 (37)</b>     | Elexacaftor/Tezacaftor/<br>Ivacaftor | Tezacaftor/Ivacaftor | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (homocigotos)  |
| <b>Middleton 2019 (38)</b>     | Elexacaftor/Tezacaftor/<br>Ivacaftor | PLACEBO              | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (heterocigoto) |
| <b>Barry 2021b (39)</b>        | Elexacaftor/Tezacaftor/<br>Ivacaftor | Ivacaftor            | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (heterocigoto) |
| <b>Barry 2021c (39)</b>        | Elexacaftor/Tezacaftor/<br>Ivacaftor | Tezacaftor/Ivacaftor | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (heterocigoto) |
| <b>Taylor-Cousar 2017 (36)</b> | Tezacaftor/Ivacaftor                 | PLACEBO              | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (homocigotos)  |
| <b>Munck 2020 (21)</b>         | Tezacaftor/Ivacaftor                 | PLACEBO              | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (heterocigoto) |
| <b>Rowe 2017 (33)</b>          | Lumacaftor/Ivacaftor                 | PLACEBO              | Edad ≥18 años CON Mutaciones F508del (heterocigoto) |
| <b>Wainwright 2015 (34)</b>    | Lumacaftor/Ivacaftor                 | PLACEBO              | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (homocigotos)  |
| <b>Wainwright 2015b (34)</b>   | Lumacaftor/Ivacaftor                 | PLACEBO              | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (homocigotos)  |
| <b>Ratjen 2017 (35)</b>        | Lumacaftor/Ivacaftor                 | PLACEBO              | Edad 6-11 años CON Mutaciones F508del (homocigotos) |
| <b>Flume 2012 (33)</b>         | Ivacaftor                            | PLACEBO              | Edad ≥12 años CON Mutaciones F508del (homocigotos)  |

### Riesgo de sesgo de estudios incluidos

El riesgo de sesgo global para los desenlaces incluidos fue bajo. El estudio realizado por Flume y colaboradores, donde existieron problemas relacionados con la randomización y el cegamiento de la secuencia aleatoria, determinando un alto riesgo de sesgo para todos los desenlaces. En las siguientes figuras puede valorarse el riesgo de sesgo de los estudios incluidos para las diferentes comparaciones. En los Gráficos 6 a 8 puede observarse que el sesgo global de los estudios incluidos para todos los desenlaces fue bajo.

- **Comparación:** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente al mejor estándar de cuidado u otros moduladores para personas con fibrosis quística con mutaciones clase II (F508del)

**Gráfico 2:** Riesgo de sesgo para el desenlace CFQ-R.

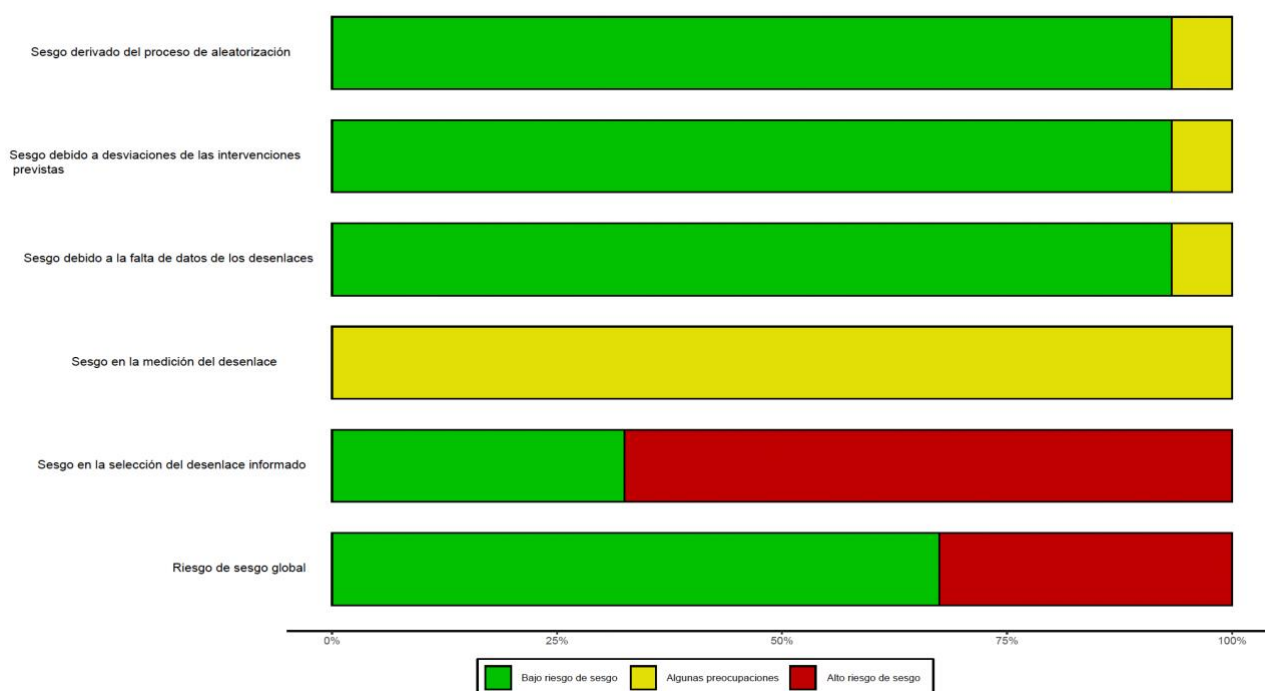


**Gráfico 3: Riesgo de sesgo global.**

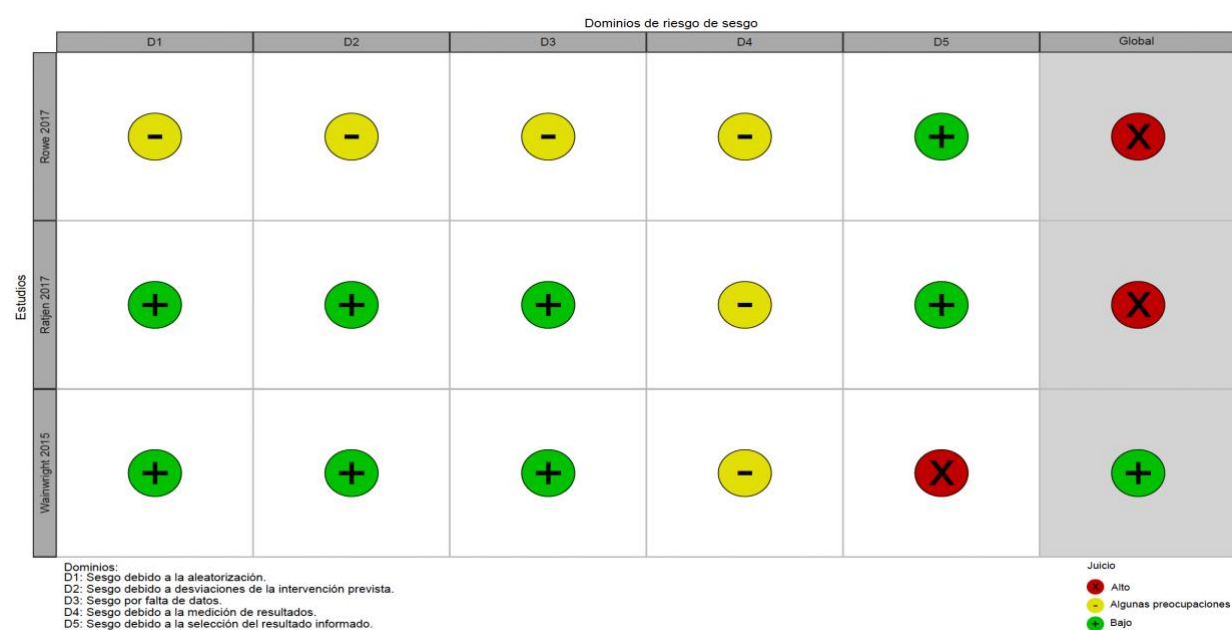


- **Comparación:** Lumacaftor/Ivacaftor frente al mejor estándar de cuidado u otros moduladores para personas con fibrosis quística con mutaciones clase II

**Gráfico 4: Riesgo de sesgo para el desenlace CFQ-R.**

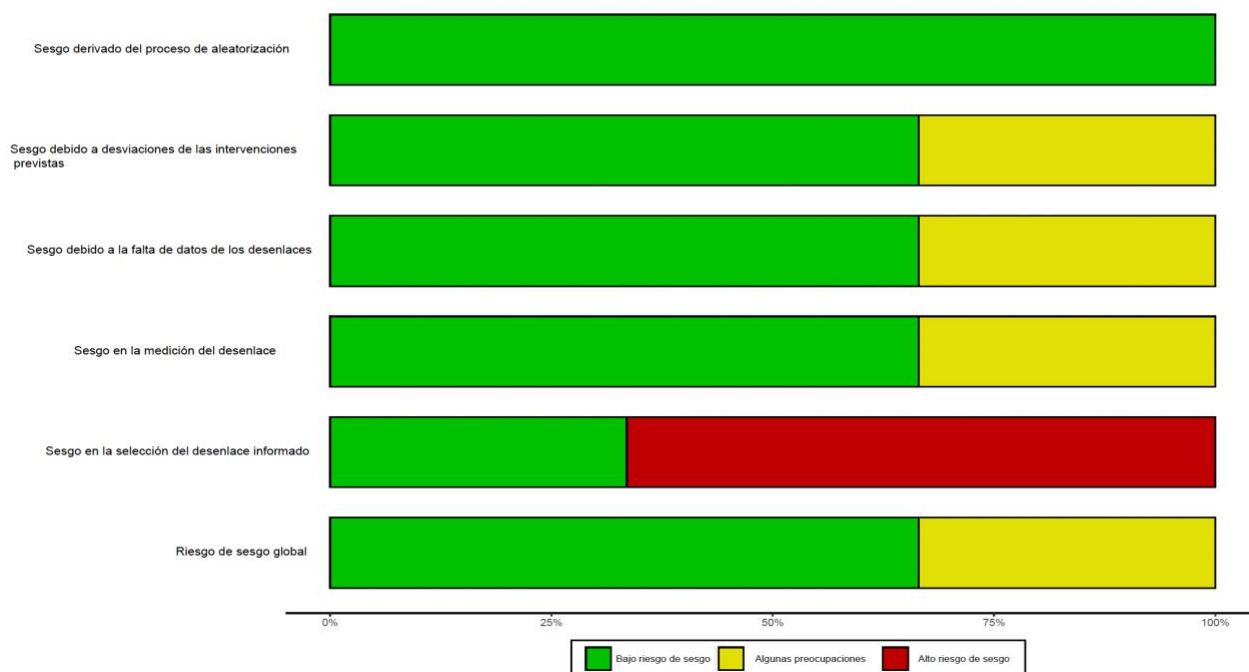


**Gráfico 5:** riesgo de sesgo global.

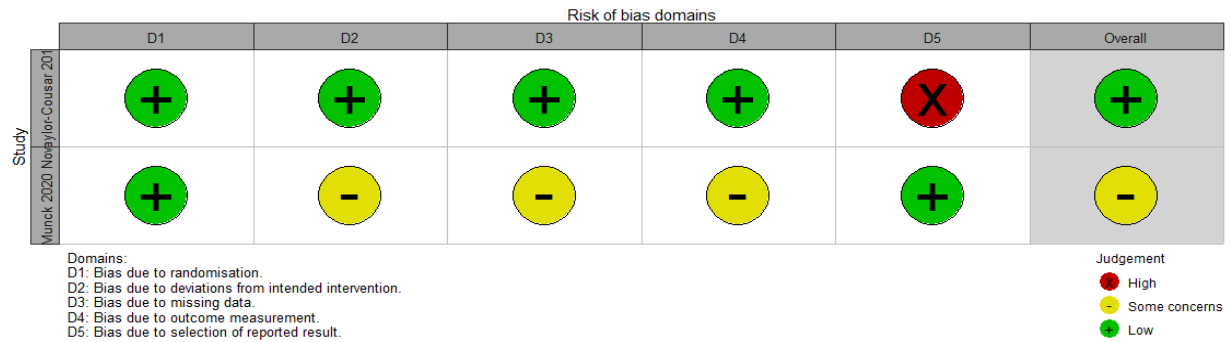


- **Comparación:** Tezacaftor/Ivacaftor frente al mejor estándar de cuidado u otros moduladores para personas con fibrosis quística con mutaciones clase II

**Gráfico 6:** Riesgo de sesgo para desenlace CFQ-R.

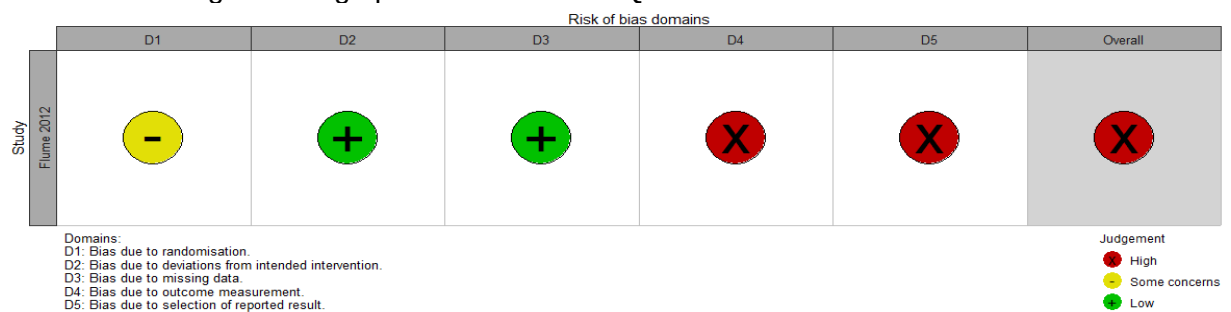


**Gráfico 7: riesgo de sesgo global.**



- **Comparación:** Ivacaftor frente al mejor estándar de cuidado u otros moduladores para personas con fibrosis quística con mutaciones clase II

**Gráfico 8: Riesgo de sesgo para desenlace CFQ-R.**



Detallamos los efectos de la salud y la certeza en dichos efectos para responder a las preguntas de investigación planteadas. En esta sección dividimos estos efectos entre la comparación de las diferentes intervenciones frente al mejor estándar de cuidado (comparador pasivo) y frente a otros moduladores. Para esta última, dada el escaso número de comparaciones “cabeza a cabeza” entre moduladores, se realizó un meta-análisis en red, para mejorar las estimaciones de efecto de dichas comparaciones. A continuación, detallamos para cada intervención y población separados por comparación con el mejor estándar de cuidado o entre moduladores.

## Moduladores frente al mejor estándar de cuidado en FQ

- IVACAFITOR FRENTE AL MEJOR ESTÁNDAR DE CUIDADO

**Tabla 9:** resumen de la pregunta PICO.

| Intervención             | Comparador                                       | Población                                              |
|--------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Ivacaftor en monoterapia | Mejor estándar de cuidado (comparador no activo) | Mayor a 6 años homocigoto o heterocigoto para F508 del |

**Tabla 10:** Resumen de hallazgos, Ivacaftor en la población mayor a 6 años homocigoto o heterocigoto para F508del.

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                     | Efecto relativo<br>(95% CI)     | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                     |                      |                                                        | Certeza                                                                                            | Significado                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                    |                                 | Efecto con mayor standard<br>de cuidado                                                                                    | Efecto con ivacaftor | Diferencia                                             |                                                                                                    |                                                                                                    |
| Mortalidad - no reportado                                                                                                          | Este desenlace no fue reportado |                                                                                                                            |                      |                                                        | -                                                                                                  |                                                                                                    |
| Cambio en la calidad de vida (dominio respiratorio). MID 4. Desenlace dicotomizado (CFQ-R)<br>Nº de participantes : 140<br>(1 ECA) | OR 0.01<br>(0.01 a 1.90)        | 0.0%                                                                                                                       | 0.0%<br>(0 a 0)      | 0.0% menos<br>(0 menos a 0 menos )                     | <br>Bajaa,b   | Ivacaftor podría podría no modificar la calidad de vida medida como CFQ-R                          |
| Calidad de vida (dominio respiratorio) evaluado con : MD<br>Nº de participantes : 140                                              | -                               | La media calidad de vida (dominio respiratorio) era 1.85 MD                                                                | -                    | MD 1.3 MD más alto.<br>(0.9 más alto. a 1.7 más alto.) |                                                                                                    |                                                                                                    |
| Cambio en el VEF1 relativo en relación al basal                                                                                    | -                               | La media cambio en el VEF1 relativo en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD) era -0.2 MD  | -                    | MD 2.4 MD más alto.<br>(0.9 menor a 5.8 más alto.)     | <br>Bajab,c,d | Ivacaftor podría podría aumentar el VEF1 relativo medido como cambio en relación con el basal      |
| Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal Nº de participantes : 140<br>(2 [ECAs])                                            | -                               | La media cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD) era -0.35 MD | -                    | MD 1.7 MD más alto.<br>(0.6 menor a 4 más alto.)       | <br>Bajab,c,e | Ivacaftor podría podría aumentar el VEF1 absoluto medido como cambio en pp respecto al valor basal |
| Eventos adversos serios<br>Nº de participantes : 140<br>(1 ECA)                                                                    | RR 5.39<br>(0.33 a 89.00)       | 0.0%                                                                                                                       | 0.0%<br>(0 a 0)      | 0.0% menos<br>(0 menos a 0 menos )                     | <br>Muy bajab | Existe incertidumbre en el efecto del tratamiento con ivacaftor sobre los eventos adversos serios. |

- LUMACAFITOR + IVACAFITOR FRENTE AL MEJOR ESTÁNDAR DE CUIDADO

**Tabla 11:** Resumen de la pregunta PICO.

| Intervención           | Comparador                                       | Población                                                                              |
|------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Lumacaftor + ivacaftor | Mejor estándar de cuidado (comparador no activo) | entre 6 y 11 años homocigoto para F508 del<br>mayor a 12 años homocigoto para F508 del |

**Tabla 12:** Resumen de hallazgos, Lumacaftor + Ivacaftor en la población entre 6 y 11 años que son homocigotos para la mutación F508del

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

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                            |                           |                                                                 | Certeza              | Qué pasa                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                               |                             | Control                                                                           | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                      |                      |                                                                                                                  |
| Cambio en el VEF1<br>relativo en relación al<br>basal<br>evaluado con : MD<br>seguimiento: media 8-48<br>semanas<br>Nº de participantes :<br>1829<br>(3 Experimentos<br>controlados aleatorios<br>[ECAs])2,3,4                | -                           | La media cambio<br>en el VEF1<br>relativo en<br>relación al basal<br>era -1.5 MD  | -                         | MD 4.8 MD más<br>alto.<br>(3.7 más alto, a<br>5.9 más alto.)    | ⊕⊕⊕○<br>Moderado,d,e | Lumacaftor + ivacaftor probablemente<br>aumente el VEF1 relativo y absoluto en<br>relación con la medición basal |
| Cambio en el VEF1<br>absoluto en relación al<br>basal<br>evaluado con : MD (SE)<br>seguimiento: rango 8<br>semanas a 48 semanas<br>Nº de participantes :<br>1829<br>(3 Experimentos<br>controlados aleatorios<br>[ECAs])2,3,4 | -                           | La media cambio<br>en el VEF1<br>absoluto en<br>relación al basal<br>era -1.07 MD | -                         | MD 2.87 MD más<br>alto.<br>(2.23 más alto, a<br>3.51 más alto.) | ⊕⊕⊕○<br>Moderado,c,d |                                                                                                                  |

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

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                     | Efecto relativo<br>(95% CI)                                                     | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                       |                           |                                                     | Certeza         | Qué pasa                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                    |                                                                                 | Control                                                                      | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                          |                 |                                                                           |
| Mortalidad - no reportado                                                                                                                                          | En el cuerpo de la evidencia no fue reportada la mortalidad para esta población |                                                                              |                           |                                                     | -               |                                                                           |
| Calidad de vida: CFQ-R evaluado con : MD (SE) dicotomizado. MID: 4<br>Nº de participantes : 204 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))1                     | OR 1.52 (1.05 a 1.99)                                                           | 44.6%                                                                        | 55.0% (45.8 a 61.5)       | 10.4% más (1,2 más a 17 más )                       | ⊕⊕○○<br>Bajaa,b |                                                                           |
| Calidad de vida: CFQ-R (evaluado con : MD (SE) MID: 4)<br>seguimiento: media 8 semanas<br>Nº de participantes : 204 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))1 | -                                                                               | La media calidad de vida: CFQ-R (evaluado con : MD (SE) MID: 4) era -0.01 MD | -                         | MD 2.5 MD más alto. (0.1 más alto. a 5.1 más alto.) | ⊕⊕○○<br>Bajac   | Lumacaftor + ivacaftor podría aumentar la calidad de vida medida en CFQ-R |

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

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                                           | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                           |                                      | Certeza           | Qué pasa                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                             | Control                                | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                           |                   |                                                                       |
| Eventos adversos graves<br>evaluado con : Pacientes<br>que presenten alguna<br>exacerbación<br>respiratoria durante el<br>período de seguimiento<br>seguimiento: media 8<br>semanas<br>Nº de participantes : 204<br>(1 ECA (experimento<br>controlado<br>aleatorizado))1 | RR 1.16<br>(0.54 a 2.46)    | 10.9%                                  | 12.6%<br>(5.9 a 26.8)     | 1.7% más<br>(5 menos a 15,9<br>más ) | ⊕⊕○○<br>Bajaf,g,h | Lumacaftor + ivacaftor podría aumentar<br>los eventos adversos graves |

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

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                                                   | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                           |                                        | Certeza       | Qué pasa                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                             | Control                                | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                             |               |                                                                            |
| Exacerbaciones<br>respiratorias<br>evaluado con : Pacientes<br>que presenten alguna<br>exacerbación<br>respiratoria durante el<br>período de seguimiento<br>seguimiento: media 8<br>semanas<br>Nº de participantes : 204<br>(1 ECA (experimento<br>controlado<br>aleatorizado))1 | RR 1.43<br>(0.75 a 2.74)    | 12.9%                                  | 18.4%<br>(9.7 a 35.3)     | 5.5% más<br>(3,2 menos a<br>22,4 más ) | ⊕⊕○○<br>Bajac | Lumacaftor + ivacaftor podría aumentar<br>las exacerbaciones respiratorias |

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

| Diseño<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                    | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)      |                           |                                                    | Certeza      | Qué pasa                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                |                             | Control                                     | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                         |              |                                                   |
| Indice de masa corporal (IMC) evaluado con : cambio desde el inicio del tratamiento<br>seguimiento: rango 8 semanas a 24 semanas<br>Nº de participantes : 204<br>(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) <sup>1,4</sup> | -                           | La media índice de masa corporal era 0.1 MD | -                         | MD 0.1 MD más alto.<br>(0.1 menor a 0.3 más alto.) | ⊕⊕○○<br>Baja | Lumacaftor + ivacaftor podría no modificar el IMC |

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

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

**Tabla 13:** Resumen de hallazgos, Lumacaftor + Ivacaftor en la población mayores de 12 años que son homocigotos para la mutación F508del

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

| Diseño<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                              | Efecto relativo<br>(95% CI)                                                                                    | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                             |                           |                                                           | Certeza             | Qué pasa                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                | Control                                                                                            | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                |                     |                                                                                  |
| Mortalidad - no reportado                                                                                                                                                                                | Este desenlace, considerado como crítico por el panel, no fue reportado en el cuerpo de la evidencia evaluada. | -                                                                                                  | -                         | -                                                         | -                   | -                                                                                |
| CFQ-R dominio respiratorio evaluado con : MD dicotomizado para una DMI de 4<br>seguimiento: media 48 semanas<br>Nº de participantes : 1108<br>(1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup> | RR 1.31<br>(1.13 a 1.50)                                                                                       | 39.9%                                                                                              | 52.3%<br>(45.1 a 59.8)    | 12.4% más<br>(5,2 más a 19,9 más )                        | ⊕⊕⊕○<br>Moderadoa,b | Lumacaftor + Ivacaftor probablemente aumente la calidad de vida, medido en CFQ-R |
| CFQ-R dominio respiratorio (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : MD)<br>Nº de participantes : 1108<br>(1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>                                | -                                                                                                              | La media CFQ-R dominio respiratorio (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : MD) era 0.05 MD | -                         | MD 2.67 MD más alto.<br>(1.06 más alto. a 4.27 más alto.) | ⊕⊕⊕○<br>Moderado    |                                                                                  |

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

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                              | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                                              |                           |                                                                | Certeza          | Qué pasa                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                             |                             | Control                                                                                                                                             | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                     |                  |                                                                                                                            |
| Cambio en el VEF1<br>relativo en relación con<br>el basal<br>evaluado con : MD<br>seguimiento: media 48<br>semanas<br>Nº de participantes :<br>1108<br>(1 ECA (experimento<br>controlado<br>aleatorizado))1 | -                           | La media cambio<br>en el VEF1<br>relativo en<br>relación con el<br>basal era 0.01<br>MD                                                             | -                         | MD 5.2 MD más<br>alto.<br>(3.93 más alto. a<br>6.47 más alto.) | ⊕⊕⊕○<br>Moderado | Lumacaftor + Ivacaftor probablemente<br>aumente el cambio en el VEF1 relativo y<br>absoluto en relación con el valor basal |
| Cambio en el VEF1<br>absoluto en relación con<br>el basal (seguimiento:<br>media 48 semanas;<br>evaluado con : MD)<br>Nº de participantes :<br>1108<br>(1 ECA (experimento<br>controlado<br>aleatorizado))1 | -                           | La media cambio<br>en el VEF1<br>absoluto en<br>relación con el<br>basal<br>(seguimiento:<br>media 48<br>semanas;<br>evaluado con :<br>MD) era 0.01 | -                         | MD 3.05 más<br>alto.<br>(2.34 más alto. a<br>3.76 más alto.)   | ⊕⊕⊕○<br>Moderado |                                                                                                                            |

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

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                 | Efecto relativo<br>(95% CI)                              | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                           |                                           | Certeza          | Qué pasa                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                |                                                          | Control                                | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                |                  |                                                                                              |
| Eventos adversos graves<br>evaluado con : Personas<br>con eventos adversos<br>graves durante el<br>seguimiento<br>seguimiento: media 48<br>semanas<br>Nº de participantes :<br>1908<br>(2 Experimentos<br>controlados aleatorios<br>[ECAs])1,2 | RR 0.72<br>(0.60 a 0.85)                                 | 24.9%                                  | 17.9%<br>(14.9 a 21.1)    | 7.0% menos<br>(9,9 menos a 3,7<br>menos ) | ⊕⊕⊕○<br>Moderado | Lumacaftor + Ivacaftor probablemente<br>no provoque un aumento de eventos<br>adversos graves |
| Tiempo hasta la primer<br>exacerbación - no<br>reportado                                                                                                                                                                                       | El tiempo hasta la primera exacerbación no fue reportado |                                        |                           | -                                         | -                |                                                                                              |

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

| Diseño<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                          | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)           |                           |                                                    | Certeza          | Qué pasa                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                      |                             | Control                                          | Lumacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                         |                  |                                                                               |
| Exacerbaciones<br>pulmonares<br>evaluado con :<br>Participantes que<br>desarrollan<br>exacerbaciones<br>pulmonares<br>seguimiento: media 48<br>semanas<br>Nº de participantes :<br>1865<br>(3 Experimentos<br>controlados aleatorios<br>[ECAs])1,2,3 | RR 0.68<br>(0.57 a 0.82)    | 57.0%                                            | 38.8%<br>(32.5 a 46.8)    | 18.3% menos<br>(24,5 menos a<br>10,3 menos )       | ⊕⊕⊕○<br>Moderado | Lumacaftor + Ivacaftor probablemente<br>reduzca las exacerbaciones pulmonares |
| Índice de masa corporal<br>evaluado con : cambio<br>desde el inicio del<br>tratamiento<br>seguimiento: media 8<br>semanas<br>Nº de participantes : 125<br>(1 ECA (experimento<br>controlado<br>aleatorizado))4                                       | -                           | La media índice<br>de masa corporal -<br>era 0.3 | -                         | MD 1.5 más alto.<br>(0.3 menor a 3.3<br>más alto.) | ⊕⊕○○<br>Baja     | Lumacaftor + Ivacaftor podría no tener<br>efecto sobre el cambio en el IMC    |

- **TEZACAFITOR + IVACAFTOR FRENTE AL MEJOR ESTÁNDAR DE CUIDADO**

**Tabla 14:** Resumen de la pregunta PICO, TEZACAFITOR más ivacaftor frente al mejor estándar de cuidado (comparador no activo)

| Intervención              | Comparador                                          | Población                                                 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Tezacaftor +<br>ivacaftor | Mejor estándar de cuidado<br>(comparador no activo) | mayor a 6 años homocigota o<br>heterocigota para F508 del |
|                           |                                                     | mayor a 6 años heterocigota para F508<br>del              |

**Tabla 15:** Resumen de hallazgos: Tezacaftor + ivacaftor en la población mayor a 6 años homocigota o heterocigota para F508del.

Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs comparado con cuidados estándar con/sin otros moduladores para pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                        | Efecto relativo<br>(95% CI)     | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                                             |                           |                                                           | Certeza           | Qué pasa                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                       |                                 | Control                                                                                                                                            | Tezacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                |                   |                                                                             |
| Mortalidad - no reportado                                                                                                                                                                                                             | Este desenlace no fue reportado |                                                                                                                                                    |                           |                                                           | -                 |                                                                             |
| Calidad de vida (dominio respiratorio) (CFQ-R) evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas Nº de participantes : 678 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])1,2           | OR 1.76<br>(1.03 a 2.50)        | 42.2%                                                                                                                                              | 56.2%<br>(42.9 a 64.6)    | 14.0% más<br>(0,7 más a 22,4 más )                        | ⊕⊕○○<br>Bajaa,b,c | Tezacaftor + ivacaftor podría aumentar la calidad de vida medida como CFQ-R |
| Calidad de vida (dominio respiratorio) (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento) evaluado con : MD (MID = 4) Nº de participantes : 678 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])1,2 | -                               | La media calidad de vida (dominio respiratorio) (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : Cambio desde el inicio del tratamiento) era 1.85 MD | -                         | MD 3.92 MD más alto.<br>(1.04 más alto. a 6.79 más alto.) |                   |                                                                             |

Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs comparado con cuidados estándar con/sin otros moduladores para pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                     |                           |                                                           | Certeza             | Qué pasa                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                               |                             | Control                                                                                                                    | Tezacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                |                     |                                                                                                                      |
| Cambio en el VEF1 relativo en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD) Nº de participantes : 678 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | -                           | La media cambio en el VEF1 relativo en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD) era -0.2 MD  | -                         | MD 5.73 MD más alto.<br>(4.41 más alto. a 7.05 más alto.) | ⊕⊕⊕○<br>Moderadob,d | Tezacaftor + ivacaftor probablemente aumente el VEF1 relativo y absoluto medido como cambio en relación con el basal |
| Cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD) Nº de participantes : 678 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | -                           | La media cambio en el VEF1 absoluto en relación al basal (seguimiento: media 8-48 semanas; evaluado con : MD) era -0.35 MD | -                         | MD 2.61 MD más alto.<br>(0.22 menor a 5.45 más alto.)     |                     |                                                                                                                      |
| Eventos adversos serios Nº de participantes : 678 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])                                                                              | RR 0.99<br>(0.38 a 2.56)    | 15.1%                                                                                                                      | 15.0%<br>(5.7 a 38.7)     | 0.2% menos<br>(9,4 menos a 23,6 más )                     | ⊕⊕○○<br>Bajab,g,h   | Tezacaftor + ivacaftor podría no aumentar los eventos adversos graves                                                |

Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs comparado con cuidados estándar con/sin otros moduladores para pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen de CFTR

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                           | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)             |                           |                                                             | Certeza              | Qué pasa                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                          |                             | Control                                            | Tezacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                  |                      |                                                                              |
| Índice de masa corporal<br>evaluado con : Cambio<br>desde el inicio de<br>tratamiento<br>seguimiento: rango 12<br>semanas a 24 semanas<br>Nº de participantes : 678<br>(2 Experimentos controlados<br>aleatorios [ECAs]) | -                           | La media índice de<br>masa corporal era<br>0.17 MD | -                         | MD 0.01 MD más<br>alto.<br>(0.13 menor a 0.14<br>más alto.) | ⊕⊕⊕○<br>Moderado b,f | Tezacaftor + ivacaftor probablemente no<br>cambie el índice de masa corporal |

**Tabla 16:** Resumen de hallazgos: Tezacaftor + ivacaftor en la población mayor a 6 años heterocigota para F508 del

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

| Desenlaces                                                                                   | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                      |                                                               |                                |                                      |                                       | Comentarios                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                              | Riesgo con cuidados estándar<br>con/sin otros moduladores                   | Riesgo con Tezacaftor +<br>ivacaftor 100/150 mg cada 12<br>hs | Efecto<br>relativo<br>(95% CI) | Nº de<br>participantes<br>(estudios) | Certeza de la<br>evidencia<br>(GRADE) |                                                                                                                                  |
| Mortalidad - no<br>reportado                                                                 | No reportado                                                                |                                                               | -                              | -                                    | -                                     |                                                                                                                                  |
| Calidad de vida<br>(dominio<br>respiratorio)<br>MID 4<br>seguimiento:<br>media 12<br>semanas | 494 por 1000                                                                | 571 por 1000<br>(454 a 646)                                   | OR 1.36<br>(0.85 a 1.87)       | 168<br>(1 ECA)                       | ⊕⊕○○<br>Bajaa,b                       | Tezacaftor + ivacaftor podría<br>aumentar la calidad de vida medida<br>como cambio en el CFQ-R en relación<br>con el valor basal |
|                                                                                              | La media calidad de vida era 3.8<br>MD                                      | MD 2.1 MD más alto.<br>(1.2 menor a 5.4 más alto.)            | -                              | 168<br>(1 ECA)                       | ⊕⊕○○<br>Baja                          |                                                                                                                                  |
| Cambio en el<br>VEF1 en relación<br>al basal<br>seguimiento:<br>media 12<br>semanas          | La media cambio en el VEF1 relativo<br>en relación al basal era 0.1 MD      | MD 2 MD más alto.<br>(0.8 menor a 4.8 más alto.)              | -                              | 168<br>(1 ECA)                       | ⊕⊕○○<br>Bajac                         | Tezacaftor + ivacaftor podría<br>aumentar el VEF1 relativo medido<br>como cambio en relación con el valor<br>basal               |
|                                                                                              | La media cambio en el VEF1<br>absoluto en relación al basal era -<br>0.1 MD | MD 1.1 MD más alto.<br>(0.4 menor a 2.6 más alto.)            | -                              | 168<br>(1 ECA)                       | ⊕⊕○○<br>Bajaa,c                       |                                                                                                                                  |
| Eventos<br>adversos serios                                                                   | 59 por 1000                                                                 | 108 por 1000<br>(38 a 310)                                    | RR 1.84<br>(0.64 a 5.27)       | 168<br>(1 ECA)                       | ⊕⊕○○<br>Bajaa,c                       | Tezacaftor + ivacaftor podría<br>aumentar los eventos adversos<br>graves                                                         |

| Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs comparado con cuidados estándar sin otros modulares para pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y que son heterocigotos para mutaciones distintas a F508del en el gen de CFTR |                                                                                                                                                       |                                                         |                          |                                |                                 |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                       |                                                         |                          |                                |                                 |                                                                                    |
| Desenlaces                                                                                                                                                                                                                     | Riesgo con cuidados estándar con/sin otros modulares                                                                                                  | Riesgo con Tezacaftor + ivacaftor 100/150 mg cada 12 hs | Efecto relativo (95% CI) | Nº de participantes (estudios) | Certeza de la evidencia (GRADE) | Comentarios                                                                        |
| Exacerbaciones pulmonares evaluado con : tasa anual                                                                                                                                                                            | La diferencia en la tasa de exacerbaciones entre los grupos de intervención y control reportados en Munck y cols. fue de HR 0.98 (IC95% 0.55 a 1.76). |                                                         |                          | (1 ECA)                        | ⊕○○○<br>Muy baja <sup>a,c</sup> | Tezacaftor + ivacaftor podría disminuir la tasa anual de exacerbaciones pulmonares |
|                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       | MD 0.08 MD menor (0.27 menor a 0.11 más alto.)          |                          |                                |                                 |                                                                                    |
| Cambio en el índice de masa corporal                                                                                                                                                                                           | La media cambio en el índice de masa corporal era 0.22 MD                                                                                             |                                                         | -                        | (1 ECA)                        | ⊕○○○<br>Muy baja <sup>a</sup>   | Tezacaftor + ivacaftor podría no tener efecto sobre el IMC                         |

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

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

#### Explicaciones

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

## ● ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR FRENTE AL MEJOR ESTÁNDAR DE CUIDADO

**Tabla 17:** Resumen de la pregunta PICO, Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor frente al mejor estándar de cuidado (comparador no activo)

| Intervención                         | Comparador                                       | Población                                                 |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor | Mejor estándar de cuidado (comparador no activo) | Mayor a 12 años homocigota o heterocigota para F508 del   |
|                                      |                                                  | Entre 6 y 11 años homocigota o heterocigota para F508 del |

**Tabla 18:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en la población mayor a 12 años homocigota o heterocigota para F508 del

| Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor comparado con placebo para pacientes con FQ mayores de 12 años con mutaciones F508 del                                                                                                                                                  |                             |                                                                                                                                                                                       |                                           |                                                               |                   |                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                                               | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                                                                                |                                           |                                                               | Certeza           | Qué pasa                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             | Control                                                                                                                                                                               | Elexacafto +<br>tezacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                    |                   |                                                                                                                             |
| CFQ-R (Calidad de vida,<br>dominio respiratorio) (CFQ-R)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos en relación con el<br>valor de inicio del<br>tratamiento. DICOTOMIZADO<br>para una MID de 4<br>Nº de participantes : 403<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))1 | OR 2.12<br>(1.51 a 2.96)    | 42.9%                                                                                                                                                                                 | 61.4%<br>(53.1 a 68.9)                    | 18.5% más<br>(10,2 más a 26,1<br>más )                        | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta      | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor<br>aumenta la calidad de vida referida<br>como cambio respecto al basal en el<br>CFQ-R |
| CFQ-R (Calidad de vida,<br>dominio respiratorio)<br>(evaluado con : cambio en<br>puntos en relación con el<br>valor de inicio del<br>tratamiento. MD (CFQ-R)<br>Nº de participantes : 403<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))                                | -                           | La media CFQ-R<br>(Calidad de vida,<br>dominio<br>respiratorio)<br>(evaluado con :<br>cambio en<br>puntos en<br>relación con el<br>valor de inicio del<br>tratamiento. MD<br>era -2.7 | -                                         | MD 20.2 más<br>alto.<br>(11.8 más alto. a<br>28.6 más alto.)  |                   |                                                                                                                             |
| Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor comparado con placebo para pacientes con FQ mayores de 12 años con mutaciones F508 del                                                                                                                                                  |                             |                                                                                                                                                                                       |                                           |                                                               |                   |                                                                                                                             |
| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                                               | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                                                                                |                                           |                                                               | Certeza           | Qué pasa                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             | Control                                                                                                                                                                               | Elexacafto +<br>tezacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                    |                   |                                                                                                                             |
| VEF1 (VEF1)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos porcentuales respecto<br>al valor basal<br>Nº de participantes : 403<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))                                                                                                   | -                           | La media<br>VEF1VEF1 era -<br>0.4                                                                                                                                                     | -                                         | MD 13.3 más<br>alto.<br>(14.14 más alto.<br>a 16.6 más alto.) | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta      | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor<br>aumenta el VEF1 referido como cambio<br>respecto al basal                           |
| Exacerbaciones respiratorias<br>Nº de participantes : 403<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))                                                                                                                                                                | RR 0.46<br>(0.34 a 0.62)    | 47.3%                                                                                                                                                                                 | 21.7%<br>(16.1 a 29.3)                    | 25.5% menos<br>(31,2 menos a 18<br>menos )                    | ⊕⊕⊕○<br>Moderadoa | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor<br>probablemente reduzca las<br>exacerbaciones respiratorias                           |
| Eventos adversos graves<br>Nº de participantes : 403<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))                                                                                                                                                                     | RR 0.66<br>(0.43 a 1.03)    | 20.9%                                                                                                                                                                                 | 13.8%<br>(9 a 21.5)                       | 7.1% menos<br>(11,9 menos a<br>0,6 más )                      | ⊕⊕⊕○<br>Moderadoa | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor<br>probablemente no aumente los eventos<br>adversos graves                             |

**Tabla 19:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor en la población entre 6 y 11 años homocigota o heterocigota para F508 del

Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor comparado con otros moduladores (tezacaftor + ivacaftor o ivacaftor) para pacientes con FQ entre 6 y 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                   | Efecto relativo<br>(95% CI)                    | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                                             |                                            |                                                                | Certeza      | Qué pasa                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                | Tezacaftor +<br>Ivacaftor o<br>Ivacaftor                                                                                                           | Elexacaftor +<br>tezacaftor +<br>Ivacaftor | Diferencia                                                     |              |                                                                                                                            |
| Mortalidad - no reportado                                                                                                                                                                                                        | La mortalidad no fue reportada en los estudios |                                                                                                                                                    |                                            |                                                                | -            |                                                                                                                            |
| CFQ-R (Calidad de vida, dominio respiratorio) (CFQ-R)                                                                                                                                                                            |                                                |                                                                                                                                                    |                                            |                                                                |              |                                                                                                                            |
| Nº de participantes : 768<br>(3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])1,2,3                                                                                                                                                 | OR 3.70<br>(0.93 a 6.47)                       | 38.1%                                                                                                                                              | 69.4%<br>(36.4 a 79.9)                     | 31.4% más<br>(1,7 menos a 41,8 más )                           |              | Elexacaftor + tezacaftor + Ivacaftor podría aumentar la calidad de vida referida como cambio respecto al basal en el CFQ-R |
| CFQ-R (Calidad de vida, dominio respiratorio) (seguimiento: media hasta 24 semanas; evaluado con : Diferencia de medias (CFQ-R) evaluado con : MD<br>Nº de participantes : 768<br>(3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) | -                                              | La media CFQ-R (Calidad de vida, dominio respiratorio) (seguimiento: media hasta 24 semanas; evaluado con : Diferencia de medias era -0.225 puntos | -                                          | MD 13.13 puntos más alto.<br>(7.7 más alto. a 18.57 más alto.) | ⊕⊕○○<br>baja |                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                |                                                                                                                                                    |                                            |                                                                |              |                                                                                                                            |
| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                   | Efecto relativo<br>(95% CI)                    | Efectos absolutos anticipados (95% CI)                                                                                                             |                                            |                                                                | Certeza      | Qué pasa                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                | Tezacaftor +<br>Ivacaftor o<br>Ivacaftor                                                                                                           | Elexacaftor +<br>tezacaftor +<br>Ivacaftor | Diferencia                                                     |              |                                                                                                                            |
| Cambio en el VEF1 relativo con respecto al basal (VEF1 relativo) evaluado con : MD<br>seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas<br>Nº de participantes : 768<br>(3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])1,2,3              | -                                              | La media cambio en el VEF1 relativo con respecto al basal era 0.125 puntos                                                                         | -                                          | MD 7.88 puntos más alto.<br>(2.5 más alto. a 13.27 más alto.)  | ⊕⊕○○<br>baja | Elexacaftor + tezacaftor + Ivacaftor podría aumentar el VEF1 relativo referido como cambio en pp respecto al basal         |
| Eventos adversos graves evaluado con : número de pacientes con eventos graves<br>seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas<br>Nº de participantes : 768<br>(3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])1,2,3                   |                                                |                                                                                                                                                    |                                            |                                                                |              |                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                  | RR 0.62<br>(0.42 a 0.93)                       | 13.9%                                                                                                                                              | 8.6%<br>(5.8 a 12.9)                       | 5.3% menos<br>(8 menos a 1 menos )                             | ⊕⊕○○<br>baja | Elexacaftor + tezacaftor + Ivacaftor podría no aumentar los eventos adversos graves                                        |

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                | Efecto relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI)             |                                            |                                                                 | Certeza                                                                                 | Qué pasa                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                               |                             | Tezacaftor +<br>Ivacaftor o<br>Ivacaftor           | Elexacaftor +<br>tezacaftor +<br>ivacaftor | Diferencia                                                      |                                                                                         |                                                                                              |
| Exacerbaciones respiratorias<br>evaluado con : Pacientes con<br>exacerbaciones durante el<br>seguimiento<br>seguimiento: rango 4<br>semanas a 24 semanas<br>Nº de participantes : 661<br>(3 Experimentos controlados<br>aleatorios [ECAs])1,2 | RR 0.45<br>(0.34 a 0.61)    | 31.2%                                              | 14.0%<br>(10.6 a 19)                       | 17.2% menos<br>(20,6 menos a 12,2<br>menos )                    |  baja | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor<br>podría disminuir las<br>exacerbaciones respiratorias |
| Índice de masa corporal<br>(IMC)<br>seguimiento: rango 4<br>semanas a 24 semanas<br>Nº de participantes : 403<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))2                                                                            | -                           | La media índice de<br>masa corporal era<br>0.09 MD | -                                          | MD 1.04 MD más<br>alto.<br>(0.85 más alto. a<br>1.23 más alto.) |  baja | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor<br>podría aumentar el IMC                               |

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

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

**Tabla 20:** Resumen de hallazgos: Moduladores frente a mejor cuidado (comparador no activo)

| Intervención                      | Comparador                                                | Población                                                       | Efecto                                                                                                                                                                                                                                                                  | Certeza                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ivacaftor</b>                  | Mejor estándar<br>de cuidado<br>(comparador<br>no activo) | mayor a 6 años<br>homocigoto o<br>heterocigoto<br>para F508 del | Podría no modificar la calidad de vida.<br>Podría aumentar el VEF1 desde el<br>inicio del tratamiento. Podría no<br>modificar la ocurrencia de eventos<br>adversos                                                                                                      | Baja<br>     |
| <b>Lumacaftor +<br/>ivacaftor</b> |                                                           | entre 6 y 11<br>años<br>homocigoto<br>para F508 del             | Probablemente aumente el puntaje<br>CFQ-R (MD 2.5 en un 10%) y el VEF-1<br>(MD 4.8 pp). Podría aumentar los<br>eventos adversos graves (DR más<br>1.7%) y las exacerbaciones<br>respiratorias (DR más 5.5%). Podría no<br>modificar el IMC.                             | Baja<br>     |
|                                   |                                                           | mayor a 12 años<br>homocigoto<br>para F508 del                  | Probablemente aumente el puntaje<br>CFQ-R (MD 2.67 en un 12,4%) y el<br>VEF-1 (MD 5.2 pp) y disminuya las<br>exacerbaciones respiratorias (DR<br>menos 18.3%). Probablemente no<br>aumente los eventos adversos graves<br>(DR 7% menos). Podría no modificar el<br>IMC. | Moderada<br> |

|                                                     |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Tezacaftor +<br/>ivacaftor</b>                   | mayor a 6 años<br>homocigota o<br>heterocigota<br>para F508 del       | Probablemente aumente el puntaje<br>CFQ-R (MD 3,92 en un 14%) y el VEF-1<br>(MD 5.7 pp). Probablemente no<br>aumente los eventos adversos graves<br>(DR 0,2% menos). Podría no modificar<br>el IMC.                                                                                                                              | Moderada<br>⊕⊕⊕○ |
|                                                     | mayor a 6 años<br>heterocigota<br>para F508 del                       | Podría aumentar el CFQ-R en relación<br>con el valor basal, 7.6% más personas<br>alcanzan al menos 4 puntos de<br>aumento (entre 4% menos y 15%<br>más) con una MD de 2 puntos más<br>respecto a los no tratados. Podría<br>aumentar 1 pp el VEF1. Podría<br>aumentar los ev. adversos severos en<br>4.9% (2.1% menos a 25% más) | Baja<br>⊕⊕○○     |
| <b>Elexacaftor +<br/>tezacaftor +<br/>ivacaftor</b> | mayor a 12 años<br>homocigoto o<br>heterocigoto<br>para F508 del      | Aumenta el puntaje CFQ-R (MD 20,2<br>en un 18,5%) y el VEF-1 (MD 13,3 pp)<br>mientras que disminuye las<br>exacerbaciones respiratorias (DR<br>menos 25,5%). Probablemente no<br>aumente los eventos adversos graves<br>(DR 7% menos). Podría no modificar el<br>IMC.                                                            | Moderada<br>⊕⊕⊕○ |
|                                                     | entre 6 y 11<br>años<br>homocigoto o<br>heterocigoto<br>para F508 del |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Baja<br>⊕⊕○○     |

## Comparación entre moduladores en FQ

- **ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR FRENTE A OTROS MODULADORES (COMPARADOR ACTIVO)**

**Tabla 21:** Resumen de hallazgos: frente a otros moduladores (comparador activo)

| Intervención                         | Comparador                    | Población                                              |
|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor | <b>Ivacaftor</b>              | Mayor a 6 años homocigoto o heterocigoto para F508del  |
|                                      |                               |                                                        |
|                                      | Lumacaftor + ivacaftor        | Menor a 12 años homocigoto para F508del                |
|                                      |                               | Mayor a 12 años homocigoto para F508del                |
|                                      | <b>Tezacaftor + ivacaftor</b> | Mayor a 12 años homocigota o heterocigota para F508del |
|                                      |                               | Menor a 12 años heterocigota para F508del              |

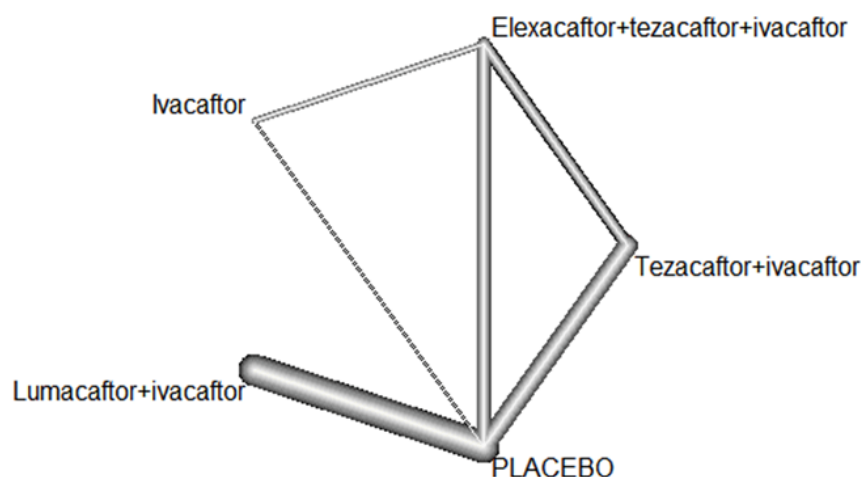
Se realizó un meta-análisis en red que consistió en un modelo con las siguientes características:

**Tabla 22:** Características del metaanálisis en red

| Características del modelo |                                    |                                       |                                 |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Número de estudios (k)     | Número de tratamientos posible (n) | Número de comparaciones por pares (m) | Número de diseños comparados(d) |
| 11                         | 5                                  | 11                                    | 6                               |

- Calidad de vida (CFQ-R). Medido para una diferencia mínima importante de 4 puntos en el score CFQ-R

**Gráfico 9:** Gráfico en red para moduladores para mutaciones del F508 del.



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

**Tabla 23:** Estimaciones en RED. Moduladores para el desenlace CFQ-R dicotomizado para un cambio de 4 puntos en la calidad de vida.

|                                                       | k | nma | direct | indir. | p-value |
|-------------------------------------------------------|---|-----|--------|--------|---------|
| Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor:Ivacaftor            | 1 | 2.6 | 3.1    | 0.8    | 0.3707  |
| Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor:Lumacaftor/Ivacaftor | 0 | 2.5 | .      | 2.5    | .       |
| Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor:PLACEBO              | 1 | 3.7 | 2.1    | 7.1    | 0.0329  |
| Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor:Tezacaftor/Ivacaftor | 2 | 2.8 | 4      | 1.4    | 0.0723  |
| Ivacaftor:Lumacaftor/Ivacaftor                        | 0 | 0.9 | .      | 0.96   | .       |
| Ivacaftor:PLACEBO                                     | 1 | 1.4 | 4.2    | 1.1    | 0.3707  |
| Ivacaftor:Tezacaftor/Ivacaftor                        | 0 | 1.1 | .      | 1.9    | .       |
| Lumacaftor/Ivacaftor:PLACEBO                          | 4 | 1.5 | 1.4    | .      | .       |
| Lumacaftor/Ivacaftor:Tezacaftor/Ivacaftor             | 0 | 1.1 | .      | 1.1    | .       |
| Tezacaftor/Ivacaftor:PLACEBO                          | 2 | 1.3 | 1.7    | 0.6    | 0.0723  |

**Tabla 24:** Estimaciones en RED. Comparación entre moduladores para el desenlace CFQ-R dicotomizado para un cambio de 4 puntos en la calidad de vida.

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

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

**Tabla 25:** Ranking: P-Score

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

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

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

**Tabla 26:** Comparaciones directas, indirectas y en red para el desenlace VEF1. Medido en diferencia de medias o MD (IC95%)

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

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

**Tabla 27:** Ranking de moduladores para mutaciones del F508del. Desenlace: VEF1

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

A continuación, presentamos la valoración en la certeza para la comparación entre elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor frente a otros moduladores para el tratamiento de pacientes con mutaciones del F508del.

● **ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR COMPARADO CON IVACAFITOR**

**Tabla 28.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor comparado con ivacaftor

| Intervención                     | Comparador               | Población                                               |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|
| Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor | Ivacaftor en monoterapia | mayor a 12 años homocigoto o heterocigoto para F508 del |
|                                  |                          | menor a 12 años homocigoto o heterocigoto para F508 del |

**Tabla 29:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor versus ivacaftor en monoterapia en la población mayor de 12 años homocigota o heterocigota para F508 del

| Desenlace<br>Ne de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                                                     | Efecto<br>relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                                            |                                                         | Certeza      | Explicación                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                | Ivacaftor                              | Elexacaftor +<br>Tezacaftor +<br>Ivacaftor | Diferencia                                              |              |                                                                                             |
| CFQ-R (Calidad de vida,<br>dominio respiratorio) (CFQ-<br>R)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos en relación con el<br>valor de inicio del<br>tratamiento.<br>DICOTOMIZADO para una<br>MID de 4<br>Ne de participantes : 95<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))1 | OR 3.11<br>(1.55 a 6.22)       | 40.0%                                  | 67.5%<br>(50.8 a 80.6)                     | 27.5% más<br>(10,8 más a 40,6<br>más )                  | ⊕⊕○○<br>Baja | Podría aumentar la calidad de vida<br>referida como cambio respecto al basal<br>en el CFQ-R |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                              | La media CFQ-R<br>MD era -2.7          | -                                          | MD 8.9 más alto.<br>(3.8 más alto. a<br>13.9 más alto.) | ⊕⊕○○<br>Baja |                                                                                             |
| VEF1VEF1 (VEF1)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos porcentuales<br>respecto al valor basal<br>Ne de participantes : 95<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))                                                                                                      | -                              | La media<br>VEF1VEF1 era -0.4          | -                                          | MD 5.7 más alto.<br>(3.4 más alto. a 8<br>más alto.)    | ⊕⊕○○<br>Baja | Podría aumentar el VEF1 referido como<br>cambio respecto al basal                           |

**Referencias**

1.Barry PJ, Mall MA,Álvarez A,Colombo C,de Winter-de Groot KM,Fajac I,McBennett KA,McKone EF,Ramsey BW,Sutharsan S,Taylor-Cousar JL,Tullis E,Ahluwalia N,Jun LS,Moskowitz SM,Prieto-Centurion V,Tian S,Waltz D,Xuan F,Zhang Y,Rowe SM,Polineni D, . . . VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. . N Engl J Med. ; 2021.

**Tabla 30:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor versus ivacaftor en monoterapia para menores de 12 años homocigota o heterocigota para F508 del

| Desenlace<br>No de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                                                 | Efecto<br>relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                                            |                                                         | Certeza          | Explicación                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                | Ivacaftor                              | Elexacaftor +<br>Tezacaftor +<br>Ivacaftor | Diferencia                                              |                  |                                                                                                                     |
| CFQ-R (Calidad de vida,<br>dominio respiratorio) (CFQ-R)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos en relación con el<br>valor de inicio del<br>tratamiento.<br>DICOTOMIZADO para una<br>MID de 4<br>No de participantes : 95<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))1 | OR 3.11<br>(1.55 a 6.22)       | 40.0%                                  | 67.5%<br>(50.8 a 80.6)                     | 27.5% más<br>(10,8 más a 40,6<br>más )                  | ⊕⊕○○<br>Muy baja | Existe incertidumbre en el efecto sobre<br>la calidad de vida referida como cambio<br>respecto al basal en el CFQ-R |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                              | La media CFQ-R<br>MD era -2.7          | -                                          | MD 8.9 más alto.<br>(3.8 más alto. a<br>13.9 más alto.) | ⊕⊕○○<br>Muy baja |                                                                                                                     |
| VEF1VEF1 (VEF1)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos porcentuales<br>respecto al valor basal<br>No de participantes : 95<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))                                                                                                  | -                              | La media<br>VEF1VEF1 era -0.4          | -                                          | MD 5.7 más alto.<br>(3.4 más alto. a 8<br>más alto.)    | ⊕⊕○○<br>Baja     | Existe incertidumbre en el efecto sobre<br>el VEF1 referido como cambio respecto<br>al basal                        |

**Referencias**

1. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, Mc Bennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni D, . . . VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. . N Engl J Med. ; 2021.

● **ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR COMPARADO CON LUMACAFITOR/IVACAFITOR**

**Tabla 31:** Pregunta PICO: Elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor versus LUMACAFITOR MAS IVACAFITOR

| Intervención                         | Comparador           | Población                                     |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|
| Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaf<br>tor | Lumacaftor/ivacaftor | mayor a 12 años homocigoto o para<br>F508 del |
|                                      |                      | menor a 12 años homocigoto para<br>F508 del   |

**Tabla 32:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor versus lumacaftor más ivacaftor para mayores de 12 años homocigoto para F508del

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                                                     | Efecto<br>relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                                            |                                                        | Certeza      | Explicación                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                | Lumacaftor +<br>ivacaftor              | Elexacaftor +<br>Tezacaftor +<br>Ivacaftor | Diferencia                                             |              |                                                                                             |
| CFQ-R (Calidad de vida,<br>dominio respiratorio) (CFQ-<br>R)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos en relación con el<br>valor de inicio del<br>tratamiento.<br>DICOTOMIZADO para una<br>MID de 4<br>Nº de participantes : 95<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))1 | OR 3.5<br>(1.7 a 6.9)          | 36%                                    | 61.3%<br>(49 a 79.5)                       | 30.3% más<br>(12.9 más a 42.5<br>más )                 | ⊕⊕○○<br>Baja | Podría aumentar la calidad de vida<br>referida como cambio respecto al basal<br>en el CFQ-R |
| VEF1VEF1 (VEF1)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos porcentuales<br>respecto al valor basal<br>Nº de participantes : 95<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))                                                                                                      | -                              | La media CFQ-R<br>MD era 4.8           | -                                          | MD 7.6 más alto.<br>(7.9 más alto. a<br>11.2 más alto) | ⊕⊕○○<br>Baja | Podría aumentar el VEF1 referido como<br>cambio respecto al basal                           |

**Tabla 33:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor versus lumacaftor más ivacaftor para menores de 12 años homocigoto para F508 del

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                                                                                                     | Efecto<br>relativo<br>(95% CI) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                                            |                                                        | Certeza          | Explicación                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                | Lumacaftor +<br>ivacaftor              | Elexacaftor +<br>Tezacaftor +<br>Ivacaftor | Diferencia                                             |                  |                                                                                                                     |
| CFQ-R (Calidad de vida,<br>dominio respiratorio) (CFQ-<br>R)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos en relación con el<br>valor de inicio del<br>tratamiento.<br>DICOTOMIZADO para una<br>MID de 4<br>Nº de participantes : 95<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))1 | OR 3.5<br>(1.7 a 6.9)          | 36%                                    | 61.3%<br>(49 a 79.5)                       | 30.3% más<br>(12.9 más a 42.5<br>más )                 | ⊕○○○<br>Muy baja | Existe incertidumbre en el efecto sobre<br>la calidad de vida referida como cambio<br>respecto al basal en el CFQ-R |
| VEF1VEF1 (VEF1)<br>evaluado con : cambio en<br>puntos porcentuales<br>respecto al valor basal<br>Nº de participantes : 95<br>(1 ECA (experimento<br>controlado aleatorizado))                                                                                                      | -                              | La media CFQ-R<br>MD era 4.8           | -                                          | MD 7.6 más alto.<br>(7.9 más alto. a<br>11.2 más alto) | ⊕○○○<br>Muy baja | Existe incertidumbre en el efecto sobre<br>el VEF1 referido como cambio respecto<br>al basal                        |

Referencias

1. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, Mc Bennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Row SM, Polineni D, . . . VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. . N Engl J Med. ; 2021.

- **ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR COMPARADO CON TEZACAFITOR/IVACAFITOR**

**Tabla 34:** Pregunta PICO. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor comparado con Tezacaftor/Ivacaftor

| Intervención                     | Comparador             | Población                                               |
|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|
| Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor | Tezacaftor + ivacaftor | Menor a 12 años homocigoto o heterocigoto para F508 del |
|                                  |                        | Mayor a 12 años homocigoto o heterocigoto para F508 del |

**Tabla 35:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor versus tezacaftor + ivacaftor para mayores de 12 años homocigoto o heterocigoto para F508 del

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                      | Efecto relativo<br>(95% CI)     | Efectos absolutos anticipados (95% CI)        |                                      |                                                                  | Certeza          | Qué pasa                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                     |                                 | Tezacaftor + Ivacaftor                        | Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor | Diferencia                                                       |                  |                                                                                                                        |
| Cambio en el puntaje de calidad de vida, dominio respiratorio (dicotomizado para MID 4) (CFQ-R)<br>Nº de participantes : 863<br>(5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) <sup>1,2,3,4,5</sup> | <b>OR 3.31</b><br>(2.02 a 5.41) | 38.7%                                         | <b>67.6%</b><br>(56 a 77.3)          | <b>28.9% más</b><br>(17,3 más a 38,7 más )                       | ⊕⊕⊕○<br>Moderado | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor probablemente mejore la calidad de vida en comparación con tezacaftor + ivacaftor |
| Cambio en el VEF1 (VEF1)                                                                                                                                                                            | -                               | La media cambio en el VEF1 era <b>5.73 MD</b> | -                                    | <b>MD 6.72 MD más alto.</b><br>(3.87 más alto. a 9.57 más alto.) | ⊕⊕⊕○<br>Moderado | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor probablemente aumente el VEF1 en comparación con tezacaftor + ivacaftor           |

**Tabla 36:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor versus tezacaftor + ivacaftor para menores de 12 años homocigoto o heterocigoto para F508 del

| Desenlace<br>Nº de participantes<br>(estudios)                                                                                                                                                      | Efecto relativo<br>(95% CI)     | Efectos absolutos anticipados (95% CI) |                                            |                                                                  | Certeza      | Qué pasa                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                     |                                 | Tezacaftor<br>+ Ivacaftor              | Elexacaftor +<br>Tezacaftor +<br>Ivacaftor | Diferencia                                                       |              |                                                                                                                  |
| Cambio en el puntaje de calidad de vida, dominio respiratorio (dicotomizado para MID 4) (CFQ-R)<br>Nº de participantes : 863<br>(5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) <sup>1,2,3,4,5</sup> | <b>OR 3.31</b><br>(2.02 a 5.41) | 38.7%                                  | <b>67.6%</b><br>(56 a 77.3)                | <b>28.9% más</b><br>(17,3 más a 38,7 más )                       | ⊕⊕○○<br>Baja | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor podría mejorar la calidad de vida en comparación con tezacaftor + ivacaftor |
| Cambio en el VEF1 (VEF1)                                                                                                                                                                            | -                               | La media cambio en el VEF1 era 5.73 MD | -                                          | <b>MD 6.72 MD más alto.</b><br>(3.87 más alto. a 9.57 más alto.) | ⊕⊕○○<br>Baja | Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor podría aumentar el VEF1 en comparación con tezacaftor + ivacaftor           |

**Tabla 37:** Resumen de hallazgos: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a otros moduladores (comparador activo)

| Intervención | Comparador                    | Población                                                  | Efecto                                                                                                                                                        | Certeza          |
|--------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|              | <b>Ivacaftor</b>              | Mayor a 12 años<br>homocigoto o heterocigoto para F508 del | Podría aumentar la calidad de vida 27.5% más (10,8 más a 40,6 más ) con un MD 8.9 más alto. (3.8 más a 13.9 más) y el VEF1 MD 5.7 más alto. (3.4 más a 8 más) | Baja<br>⊕⊕○○     |
|              |                               | Menor a 12 años<br>homocigoto o heterocigoto para F508 del | Existe incertidumbre en el efecto sobre la calidad de vida referida como cambio respecto al basal en el CFQ-R y el VEF1                                       | Muy baja<br>⊕○○○ |
|              | <b>Lumacaftor + ivacaftor</b> | Menor a 12 años<br>homocigoto para F508 del                | Existe incertidumbre en el efecto sobre la calidad de vida referida como cambio respecto al basal en el CFQ-R y el VEF1                                       | Muy baja<br>⊕○○○ |
|              |                               |                                                            |                                                                                                                                                               | Baja             |

|                                            |                                                |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                           |                  |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Elexacaftor<br>+ tezacaftor<br>+ ivacaftor | mayor a 12 años<br>homocigoto<br>para F508 del | Podría aumentar la calidad de vida<br>(CFQ-R ) 30.3% más (12.9 más a 42.5<br>más )<br><br>Podría aumentar el VEF1 MD 7.6<br>más alto.<br>(7.9 más alto. a 11.2 más alto) | ⊕⊕○○                                                                                                                                                      |                  |
|                                            | Tezacaftor +<br>ivacaftor                      | mayor a 12 años<br>homocigota o<br>heterocigota<br>para F508 del                                                                                                         | Probablemente aumente la calidad<br>de vida 28.9% más (17,3 más a 38,7<br>más ) y el VEF1<br>MD 6.72 MD más alto.<br>(3.87 más alto. a 9.57 más alto.)    | Moderada<br>⊕⊕⊕○ |
|                                            |                                                | menor a 12<br>años<br>heterocigota<br>para F508 del                                                                                                                      | Podría aumentar la calidad de vida<br>(CFQ-R ) 28.9% más (17,3 más a 38,7<br>más ) y el VEF1<br>MD 6.72 MD más alto.<br>(3.87 más alto. a 9.57 más alto.) | Baja ⊕⊕○○        |

## EVIDENCIA ECONÓMICA

### ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP), con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística en mayores de 12 años de edad y de 6 a 11 años como escenario ampliado, que sean homocigotos y/o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR.

Para el análisis se consideró un horizonte temporal de 3 años y se utilizó la perspectiva del sistema de salud argentino. La población objetivo fue calculada a partir de la estimación total país a según el INDEC (40) para los próximos años, y la información publicada por Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) (41) administrado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias dependiente de la ANLIS para el año 2020, en cuanto número de pacientes diagnosticados, sus edades y tipo mutación F508del en el gen CFTR. Los costos se expresaron en pesos argentinos corrientes al mes de noviembre del año 2021 y en dólares. Los principales costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición de los fármacos, según el precio de salida de laboratorio (PSL), los mismos se estimaron a partir de los precios de venta al público (PVP) según los datos relevados en la página Alfabeta liderando un margen del 57% de los mismos, a través de esta metodología de estimación los precios no incluyen IVA. (42) El tratamiento no posee costos de infusión y no se contemplan costos de eventos adversos. Las cuotas de mercado incorporadas al modelo, han sido tomadas a partir de los estudios publicados por Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (43) Como medidas de resultado se presenta el análisis de AIP diferencial

absoluto para la incorporación de Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor frente a Lumacaftor+ivacaftor y Tezacaftor+Ivacaftor para la población de referencia.

#### Estimación de la población objetivo

Según los datos del Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) administrado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias dependiente de la ANLIS, actualmente hay en total 1458 pacientes en seguimiento, 775 son de sexo masculino 683 femeninos, donde 861 pacientes del registro son mayores de 12 años y el resto son menores de esa edad. Según datos publicados en 2018 por el RENAFAQ, en Argentina se estima una incidencia de 1 cada 6.500 nacidos vivos. (41)

Para el cálculo de la población objetivo se estimó de acuerdo a los datos de población diagnosticada según RENAFAQ en cuanto a edad y mutación F508del en el gen CFTR de los pacientes sobre el crecimiento poblacional según INDEC para los años de análisis. (Se proyectó una tasa de diagnóstico del 0,003183).

**Tabla 38:** Población total

| Pacientes según RENAFAQ en 2020          |               |      | 2022 | 2023 | 2024 |
|------------------------------------------|---------------|------|------|------|------|
| N de diagnosticados                      | 1458          | 1458 | 1472 | 1485 | 1498 |
| % 6 >12 años con FQ                      | 26,34%        | 384  | 388  | 391  | 395  |
| % > 12 años con FQ                       | 59,05%        | 861  | 869  | 877  | 885  |
| <b>Heterocigota F508del</b>              | <b>34,00%</b> | 496  | 500  | 505  | 509  |
| <b>Homocigota F508del</b>                | <b>27,00%</b> | 394  | 397  | 401  | 404  |
| % 6 >12 años con FQ Heterocigota F508del |               | 131  | 132  | 133  | 134  |
| % > 12 años con FQ Heterocigota F508del  |               | 293  | 295  | 298  | 301  |
| % 6 >12 años con FQ Homocigota F508del   |               | 104  | 105  | 106  | 107  |
| % > 12 años con FQ Homocigota F508del    |               | 232  | 235  | 237  | 239  |

Fuente: Elaboración propia en base a datos de RENAFAQ2020 e INDEC.

**Tabla 39:** Población objetivo

| Estimación                               | 2022 | 2023 | 2024 |
|------------------------------------------|------|------|------|
| % 6 >12 años con FQ Heterocigota F508del | 132  | 133  | 134  |
| % > 12 años con FQ Heterocigota F508del  | 295  | 298  | 301  |
| % 6 >12 años con FQ Homocigota F508del   | 105  | 106  | 107  |
| % > 12 años con FQ Homocigota F508del    | 235  | 237  | 239  |

Fuente: Elaboración propia en base a datos de RENAFQ2020 e INDEC.

### Estimación de costos de adquisición

Para la estimación del costo monetario del tratamiento, se tomaron los precios de los medicamentos del catálogo Alfabeta, tomando los precios de venta al público (PVP) al 30 de noviembre de 2021, y estimando el precio de salida de laboratorio (PSL) como el 57% del PVP, los mismos no incluyen IVA.

**Tabla 40:** Costos en medicamentos

| Fármaco                                   | Presentación                                 | PVP 1 mes de tratamiento por paciente | PSL 1 mes de tratamiento por paciente | PVP ANUAL de tratamiento por paciente | PSL ANUAL de tratamiento por paciente | Costo (USD) adquisición Anual por paciente (USD) Dic2021 |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Lumacaftor 100 +ivacaftor c/12</b>     | Presentación de 100/125mg de 120 compr.      | \$400.466,00                          | \$228.250,80                          | \$4.805.592,00                        | \$2.739.009,60                        | \$25.900,80                                              |
| <b>Lumacaftor 200 +ivacaftor c/12</b>     | Presentación de 200/125mg de 120 compr.      | \$533.955,00                          | \$304.334,60                          | \$6.407.460,00                        | \$3.652.015,20                        | \$34.534,42                                              |
| <b>Tezacaftor +Ivacaftor</b>              | Presentación se 100/150mg de 120 compr.      | \$533.955,00                          | \$304.334,60                          | \$6.407.460,00                        | \$3.652.015,20                        | \$34.534,42                                              |
| <b>Elexacaftor +tezacaftor +ivacaftor</b> | Presentación de 100/50/75-150mg de 90 compr. | \$747.537,62                          | \$426.068,40                          | \$8.970.451,44                        | \$5.112.820,80                        | \$48.348,19                                              |
| <b>Fuente</b>                             | Alfabeta 18/10/2020                          | Alfabeta 18/10/2021                   | Margen PVP y PSL 1,7545               | Alfabeta 18/10/2021                   | Margen PVP y PSL 1,7545               | \$105,75                                                 |

## Participación de mercado

Para estimar de forma preliminar participación de mercado en los próximos 3 años de la cantidad de moduladores y debido a la falta de datos del mercado, se utilizaron los informes realizados por el Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés Institute for Clinical and Economic Review) para su análisis de impacto presupuestario para Estados Unidos. Si bien, para utilizar estos datos en nuestro contexto se debería tener en cuenta que nuestro país no cuenta con una amplia disponibilidad de las pruebas genéticas necesarias para indicar estos tratamientos, al proyectar la población objetivo de acuerdo a los datos de población diagnosticada según RENAFQ sobre el crecimiento poblacional según INDEC para los años de análisis.

Se tomaron constantes las utilizadas en los tres años para los escenarios sin Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor y para el estudio de los escenarios con Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor se estimó para los heterocigotas el primer año según las tasas de ICER y luego se estima que la triple terapia desplazaría la doble terapia Tezacaftor+Ivacaftor hasta llegar al 90% del mercado en el último año a estimar. Para el caso de los homocigotas se estima que la triple terapia desplazaría las demás alternativas, Lumacaftor 100/200 +ivacaftor c/12 y Tezacaftor+Ivacaftor hasta llegar al 45% del mercado.

**Tabla 45:** Escenarios planteados para el análisis de impacto presupuestario

| Heterocigota del508F Mayores a 12 años                  |       |       |       |                                                         |        |      |      |
|---------------------------------------------------------|-------|-------|-------|---------------------------------------------------------|--------|------|------|
| Escenario 1 Sin<br>Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor | 2022  | 2023  | 2024  | Escenario 2 Con<br>Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor | 2022   | 2023 | 2024 |
| Tezacaftor+Ivacaftor                                    | 0,14  | 0,14  | 0,14  | Tezacaftor+Ivacaftor                                    | 0,1100 | 0,05 | 0,01 |
| Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor                    | 0,000 | 0,000 | 0,000 | Elexacaftor+tezacaftor+<br>ivacaftor                    | 0,3340 | 0,80 | 0,90 |
| Heterocigota del508F Entre 6 y 11 años                  |       |       |       |                                                         |        |      |      |
| Escenario 1 Sin<br>Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor | 2022  | 2023  | 2024  | Escenario 2 Con<br>Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor | 2022   | 2023 | 2024 |
| Tezacaftor+Ivacaftor                                    | 0,14  | 0,14  | 0,14  | Tezacaftor+Ivacaftor                                    | 0,1100 | 0,05 | 0,01 |
| Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor                    | 0,000 | 0,000 | 0,000 | Elexacaftor+tezacaftor+<br>ivacaftor                    | 0,3340 | 0,80 | 0,90 |

| Homocigota del 508F Mayores a 12 años                   |       |       |       |                                                         |            |        |        |
|---------------------------------------------------------|-------|-------|-------|---------------------------------------------------------|------------|--------|--------|
| Escenario 1 Sin<br>Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor | 2022* | 2023* | 2024* | Escenario 2 Con<br>Elexacaftor+tezacaftor+i<br>vacaftor | 2022       | 2023   | 2024   |
| Lumacaftor 200<br>+ivacaftor c/12                       | 0,016 | 0,016 | 0,016 | Lumacaftor 200<br>+ivacaftor c/12                       | 0,0160     | 0,0080 | 0,0040 |
| Tezacaftor+Ivacaftor                                    | 0,194 | 0,194 | 0,194 | Tezacaftor+Ivacaftor                                    | 0,1100     | 0,0170 | 0,0060 |
| Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor                    | 0,000 | 0,000 | 0,000 | Elexacaftor+tezacaftor+i<br>vacaftor                    | 0,3340     | 0,4350 | 0,4500 |
| Homocigota del 508F Entre 6 y 11 años                   |       |       |       |                                                         |            |        |        |
| Escenario 1 Sin<br>Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor | 2022  | 2023  | 2024  | Escenario 2 Con<br>Elexacaftor+tezacaftor+i<br>vacaftor | 2022       | 2023   | 2024   |
| Lumacaftor 100<br>+ivacaftor c/12                       | 0,030 | 0,030 | 0,030 | Lumacaftor 100<br>+ivacaftor c/12                       | 0,016<br>0 | 0,0080 | 0,0040 |
| Tezacaftor+Ivacaftor                                    | 0,194 | 0,194 | 0,194 | Tezacaftor+Ivacaftor                                    | 0,110<br>0 | 0,0170 | 0,0060 |
| Elexacaftor+tezacaftor<br>+ivacaftor                    | 0,000 | 0,000 | 0,000 | Elexacaftor+tezacaftor+i<br>vacaftor                    | 0,334<br>0 | 0,4350 | 0,4500 |

## Escenarios

**TABLA 42:** Escenarios planteados para el análisis de impacto presupuestario

| Heterocigota del 508F Mayores a 12 años                 |                   |                   |                   |                                                         |                   |                     |                     |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| Escenario 1 Sin<br>Elexacaftor+teza<br>caftor+ivacaftor | 2022              | 2023              | 2024              | Escenario 2 Con<br>Elexacaftor+teza<br>caftor+ivacaftor | 2022              | 2023                | 2.024               |
| Tezacaftor+Ivaca<br>ftor                                | \$153.2<br>22.958 | \$154.6<br>14.019 | \$155.9<br>82.907 | Tezacaftor+Ivaca<br>ftor                                | \$118.6<br>93.841 | \$54.441<br>.556    | \$10.984<br>.712    |
| Elexacaftor+teza<br>caftor+ivacaftor                    | \$0               | \$0               | \$0               | Elexacaftor+teza<br>caftor+ivacaftor                    | \$504.5<br>56.678 | \$1.219.<br>490.742 | \$1.384.<br>073.549 |
| <b>TOTAL \$</b>                                         | \$153.2<br>22.958 | \$154.6<br>14.019 | \$155.9<br>82.907 | <b>TOTAL</b>                                            | \$623.2<br>50.519 | \$1.273.<br>932.298 | \$1.395.<br>058.260 |

|                                                         |                  |                  |                  |                                                         |                   |                   |                     |
|---------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| TOTAL USD                                               | \$1.448<br>.917  | \$1.462<br>.071  | \$1.475<br>.016  | TOTAL USD                                               | \$5.893<br>.622   | \$12.046<br>.641  | \$13.192<br>.040    |
| Heterocigota del508F entre 6 y 11 años                  |                  |                  |                  |                                                         |                   |                   |                     |
| Escenario 1 Sin<br>Elexacaftor+teza<br>caftor+ivacaftor | 2022             | 2023             | 2024             | Escenario 2 Con<br>Elexacaftor+teza<br>caftor+ivacaftor | 2022              | 2023              | 2024                |
| Tezacaftor+lvaca<br>ftor                                | \$68.33<br>6.371 | \$68.95<br>6.775 | \$69.56<br>7.289 | Tezacaftor+lvaca<br>ftor                                | \$52.93<br>6.626  | \$24.280<br>.555  | \$4.899.<br>105     |
| Elexacaftor+teza<br>caftor+ivacaftor                    | \$0              | \$0              | \$0              | Elexacaftor+teza<br>caftor+ivacaftor                    | \$225.0<br>28.763 | \$543.88<br>4.373 | \$1.384.<br>073.549 |
| TOTAL \$                                                | \$68.33<br>6.371 | \$68.95<br>6.775 | \$69.56<br>7.289 | TOTAL                                                   | \$277.9<br>65.388 | \$568.16<br>4.927 | \$1.388.<br>972.654 |
| TOTAL USD                                               | \$646.2<br>07    | \$652.0<br>74    | \$657.8<br>47    | TOTAL USD                                               | \$2.628<br>.514   | \$5.372.<br>718   | \$13.134<br>.493    |

**TABLA 43:** Escenarios planteados para el análisis de impacto presupuestario

|                                                         |                   |                   |                   |                                                         |                   |                   |                   |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Homocigota del508F Mayores a 12 años                    |                   |                   |                   |                                                         |                   |                   |                   |
| Escenario 1 Sin<br>Elexacaftor+tezaca<br>ftor+ivacaftor | 2022              | 2023              | 2024              | Escenario 2 Con<br>Elexacaftor+tezaca<br>ftor+ivacaftor | 2022              | 2023              | 2024              |
| Lumacaftor 200<br>+ivacaftor 125 c/12                   | \$13.710<br>.091  | \$13.834<br>.560  | \$13.957<br>.045  | Lumacaftor 200<br>+ivacaftor 125 c/12                   | \$13.710<br>.091  | \$6.917.<br>280   | \$3.489.<br>261   |
| Tezacaftor+lvacaft<br>or                                | \$166.23<br>4.849 | \$167.74<br>4.042 | \$169.22<br>9.177 | Tezacaftor+lvacaft<br>or                                | \$94.256<br>.873  | \$14.699<br>.220  | \$5.233.<br>892   |
| Elexacaftor+tezacaf<br>tor+ivacaftor                    | \$0               | \$0               | \$0               | Elexacaftor+tezacaf<br>tor+ivacaftor                    | \$400.67<br>7.362 | \$526.57<br>7.896 | \$549.55<br>8.615 |
| TOTAL \$                                                | \$179.94<br>4.940 | \$181.57<br>8.602 | \$183.18<br>6.222 | TOTAL                                                   | \$508.64<br>4.326 | \$548.19<br>4.396 | \$558.28<br>1.768 |
| TOTAL USD                                               | \$1.701.<br>607   | \$1.717.<br>055   | \$1.732.<br>257   | TOTAL USD                                               | \$4.809.<br>875   | \$5.183.<br>871   | \$5.279.<br>260   |
| Homocigota del508F entre 6 y 11 años                    |                   |                   |                   |                                                         |                   |                   |                   |
| Escenario 1 Sin<br>Elexacaftor+tezaca<br>ftor+ivacaftor | 2022              | 2023              | 2024              | Escenario 2 Con<br>Elexacaftor+tezaca<br>ftor+ivacaftor | 2022              | 2023              | 2024              |

|                                       |                  |                  |                  |                                       |                   |                   |                   |
|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Lumacaftor 200<br>+ivacaftor 125 c/12 | \$8.598.<br>657  | \$8.676.<br>722  | \$8.753.<br>542  | Lumacaftor 200<br>+ivacaftor 125 c/12 | \$4.585.<br>951   | \$2.313.<br>793   | \$1.167.<br>139   |
| Tezacaftor+Ivacaftor                  | \$74.139<br>.584 | \$74.812<br>.674 | \$75.475<br>.033 | Tezacaftor+Ivacaftor                  | \$42.037<br>.909  | \$6.555.<br>750   | \$2.334.<br>279   |
| Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor      | \$0              | \$0              | \$0              | Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor      | \$127.64<br>2.377 | \$167.75<br>0.067 | \$175.07<br>0.954 |
| <b>TOTAL \$</b>                       | \$82.738<br>.242 | \$83.489<br>.396 | \$84.228<br>.575 | <b>TOTAL</b>                          | \$174.26<br>6.237 | \$176.61<br>9.609 | \$178.57<br>2.372 |
| <b>TOTAL USD</b>                      | \$782.39<br>5    | \$789.49<br>8    | \$796.48<br>8    | <b>TOTAL USD</b>                      | \$1.647.<br>908   | \$1.670.<br>162   | \$1.688.<br>628   |

**TABLA 44: Impacto Presupuestario**

| <b>Heterocigota del 508F Mayor de 12 años</b>           | <b>2022</b>   | <b>2023</b>     | <b>2024</b>     | <b>TOTAL</b>    |
|---------------------------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Escenario 1 Sin Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor</b> | \$153.222.958 | \$154.614.019   | \$155.982.907   | \$463.819.884   |
| <b>Escenario 2 Con Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor</b> | \$623.250.519 | \$1.273.932.298 | \$1.395.058.260 | \$3.292.241.077 |
| Impacto Presupuestario                                  | \$470.027.561 | \$1.119.318.278 | \$1.239.075.354 | \$2.828.421.193 |
| impacto en %                                            | 306,76%       | 723,94%         | 794,37%         | 609,81%         |
| USD                                                     | \$4.444.705   | \$10.584.570    | \$11.717.025    | \$26.746.300    |
|                                                         |               |                 |                 |                 |
| <b>Heterocigota del 508F entre 6 y 11 años</b>          | <b>2022</b>   | <b>2023</b>     | <b>2024</b>     | <b>TOTAL</b>    |
| <b>Escenario 1 Sin Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor</b> | \$68.336.371  | \$68.956.775    | \$69.567.289    | \$206.860.436   |
| <b>Escenario 2 Con Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor</b> | \$277.965.388 | \$568.164.927   | \$1.388.972.654 | \$2.235.102.969 |
| Impacto Presupuestario                                  | \$209.629.017 | \$499.208.152   | \$1.319.405.364 | \$2.028.242.533 |
| impacto en %                                            | 306,76%       | 723,94%         | 1896,59%        | 980,49%         |
| USD                                                     | \$1.982.307   | \$4.720.644     | \$12.476.646    | \$19.179.598    |

## RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

En la siguiente tabla, se resumen las guías de práctica clínica y la recomendación correspondiente:

**Tabla 45.** Guías de Práctica clínica

| Institución                                              | Tipo de documento             | Recomendación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) | Guía de Práctica Clínica (44) | No lo menciona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| European Cystic Fibrosis Society's                       | Documento de consenso (45)    | <p>Ivacaftor debe considerarse como parte del tratamiento estándar en pacientes con mutaciones de compuerta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ivacaftor también ha demostrado eficacia en mutaciones con función residual de CFTR.</li> <li>Lumacaftor combinado con ivacaftor debe estar disponible como una opción de tratamiento para pacientes 508del/508del</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sociedad Argentina de Pediatría                          | Documento de consenso (46)    | <p><u>Ivacaftor</u>: indicado en pacientes con, al menos, una mutación que responda al ivacaftor basado en estudios clínicos o in vitro. Dosis de acuerdo con la edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niños de 2 a 6 años: Si el niño tiene menos de 14 kg, 50 mg cada 12 h. Si tiene más de 14 kg, 75 mg cada 12 h.</li> <li>Mayores de 6 años: 150 mg cada 12 h (1 comp. cada 12 h).</li> </ul> <p><u>Lumacaftor/ivacaftor</u>: indicado en pacientes con dos copias de la mutación F508del. Dosificación de la asociación lumacaftor/ivacaftor de acuerdo con la edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De 6 a 11 años, 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor cada 12 h (2 comp. cada 12 h).</li> <li>Mayores de 12 años, 400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor cada 12 h (2 comp. cada 12 h).</li> </ul> <p><u>Tezacaftor + ivacaftor</u>: indicado en pacientes homocigotas F508del (especialmente, con afectación hepática) o pacientes con, al menos, una de las 26 mutaciones que responda al tezacaftor + ivacaftor sobre la base de datos clínicos.</p> <p><u>Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor</u>: indicado en pacientes mayores de 12 años con una sola copia de la mutación F508del independientemente de la segunda mutación. Exacerbaciones.</p> |

|                                                                                             |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)</b> | Directrices (47) | Ivacaftor: pacientes de edad igual o mayor a 6 años y al menos 25 kg que tienen una de las siguientes mutaciones de activación: (clase III) en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### *Evaluaciones de Tecnología Sanitaria*

El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés Institute for Clinical and Economic Review) de los Estados Unidos publicó un informe de ETS con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y costos asociados a los medicamentos moduladores en FQ. (48) Para evaluar la eficacia de los tratamientos el informe se realizó un meta-análisis en red en pacientes homocigotas para la mutación F508del CFTR. El mismo estimó que el exacافتor–tezacافتor–ivacaftor (Trikafta®) obtuvo un mayor incremento absoluto del ppVEF1 frente a tezacافتor–ivacaftor (Symdeko®) e ivacaftor-lumacaftor (Orkambi®) con una diferencia absoluta de 10,0 (IC95%: 7,4 a 12,6) y 11,2 (IC95%: 8,3 a 14,1), respectivamente. El mismo también resultó ser mejor para los síntomas pulmonares según el cuestionario CFQ-R frente a Orkambi® con una diferencia absoluta del puntaje de 20,3 (IC95%: 14,0 a 26,6); y para disminución en la concentración en mmol/litro de cloro en el sudor de -45,1 (IC95%: -50,1 a -40,1). Es importante señalar que el informe de ICER da por hecho que los pacientes heterocigotos con una mutación de residual también pueden ser candidatos a recibir Trikafta®, aunque no existan estudios en esa población aún. Si se añaden estos pacientes la población objetivo se incrementaría al 55% y todos los candidatos accedieran al tratamiento, habría en nuestro país un total de 690 pacientes con un costo del tratamiento anual de ARS 215.101.290 (USD 2.830.280 julio/2020), correspondiente a 242/cápita (USD 2.830.280/11.683). El estudio de ICER estimó que el tratamiento con Trikafta® con los mejores cuidados frente a los mejores cuidados de la salud solos, arrojaría una Tasa de Costo-Efectividad Incremental (TCEI) por Años de Vida Ajustada a Calidad (AVAC) de USD 1.160.000 para los homocigotos y de USD 1.050.000 en heterocigotos con una mutación de mínima función. Muy por encima del umbral de costo-efectividad aceptado por este país que es de USD 50.000 a los 175.000 por AVAC.

### *Políticas de cobertura*

Para complementar la información, se realizó una búsqueda en los distintos Ministerios de Salud y organizaciones no gubernamentales de diferentes países en el mundo, para conocer la postura a la hora de cubrir o no a los distintos fármacos estudiados (ver tabla 50). Respecto a políticas de cobertura, solo algunos países de altos ingresos recomiendan la cobertura total de los moduladores de la FQ, en algunos casos requiriendo el cumplimiento de ciertas condiciones. En Latinoamérica, Argentina posee una Ley de FQ, la cual se encuentra en proceso de reglamentación. El resto de los países no se ha pronunciado a favor de la cobertura hasta el momento, debido a que continúa el proceso de análisis en algunos casos.

**Tabla 50: Políticas de coberturas relevadas**

| Financiador, Institución o Legislación.                                     | País      | Año  | Fármaco                                                                                 | Cobertura                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ministerio de Salud de la Nación. Ley de Fibrosis Quística Nro. 27.552 (49) | Argentina | 2021 | Ivacaftor, Lumacaftor+Ivacaftor, Tezacaftor+Ivacaftor, Elexacaftor+Tezacaftor+Ivacaftor | Aprobado, falta reglamentación                                                                    |
| Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC (50)       | Brasil    | 2020 | Ivacaftor                                                                               | Pacientes mayores de 6 años que tienen una de las siguientes mutaciones de activación (clase III) |
|                                                                             |           | 2020 | Lumacaftor+Ivacaftor                                                                    | No se aprobó su cobertura                                                                         |
|                                                                             |           | 2021 | Tezacaftor+Ivacaftor                                                                    | No lo menciona                                                                                    |
|                                                                             |           | 2021 | Elexacaftor+Tezacaftor+Ivacaftor                                                        | NO lo menciona                                                                                    |
| Ministerio de Salud de Nación (51)                                          | Chile     | 2017 | Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor | No lo menciona                                                                                    |
| Ministerio de Salud de Nación                                               | Colombia  |      | Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor | N/A                                                                                               |
| Secretaría de Salud (51)                                                    | México    | 2021 | Ivacaftor                                                                               | Se mencionan como opciones terapéuticas                                                           |
|                                                                             |           | 2021 | Lumacaftor/ivacaftor                                                                    | No lo menciona                                                                                    |
|                                                                             |           | 2021 | Tezacaftor/Ivacaftor                                                                    | No lo menciona                                                                                    |
|                                                                             |           | 2021 | Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor                                                        | No lo menciona                                                                                    |
| Ministerio de Salud                                                         | Perú      |      | Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor | N/A                                                                                               |
| Ministerio de Salud Pública                                                 | Uruguay   |      | Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor | N/A                                                                                               |

|                                                              |           |      |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------|-----------|------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Departamento de Salud (52-54)                                | Australia | 2021 | Ivacaftor (52)                        | Paciente con 12 meses de edad o más. Debe tener la mutación G551D en al menos 1 alelo u otra mutación de activación (clase III) en el gen CFTR en al menos 1 alelo.                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                              |           | 2021 | Lumacaftor/Ivacaftor (53)             | Paciente con 12 años de edad o más, homocigoto para la mutación F508del.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                              |           | 2021 | Tezacaftor/Ivacaftor (54)             | Paciente con 12 años de edad o más. Debe tener al menos una mutación de la función residual (RF) en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) que responda a tezacaftor con ivacaftor.                                                                                                                                                                                       |
|                                                              |           | 2021 | Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor      | No lo menciona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (55-58) | Canadá    | 2012 | Ivacaftor (55)                        | Se aprueba la cobertura, con condiciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                              |           | 2016 | Lumacaftor+Ivacaftor (56)             | No se aprueba su cobertura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                              |           | 2019 | Tezacaftor+Ivacaftor (57)             | No se aprueba su cobertura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                              |           | 2021 | Elexacaftor+Tezacaftor+Ivacaftor (58) | Se aprueba la cobertura, con condiciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ministerio de Salud (59-62)                                  | Francia   |      | Ivacaftor (59)                        | <p>Lactantes de al menos 4 meses a menos de 6 meses, con un peso de 5 kg a menos de 25 kg con fibrosis quística portadora de una de las mutaciones del defecto regulador (clase III) del gen CFTR.</p> <p>Pacientes con fibrosis quística de 12 años o más, heterocigotos para la mutación F508del del gen CFTR y portadores de una de las llamadas mutaciones de gating o de una mutación de función residual.</p> |

|                |                |      |                                          |                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------|----------------|------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                |      | Lumacaftor/Ivacaftor<br>(60)             | Niños mayores a 2 años, homocigotos para la mutación F508del.                                                                                                                                                             |
|                |                |      | Tezacaftor/Ivacaftor<br>(61)             | Pacientes de 6 años o mayores, homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR                                                                                                                        |
|                |                |      | Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor<br>(62) | Pacientes con fibrosis quística de 12 años o más, homocigotos para la mutación F508del del gen CFTR o heterocigotos para la mutación F508del del gen CFTR y portadores de una mutación en el gen CFTR con mínima función. |
| Anthem (63-65) | Estados Unidos | 2020 | Ivacaftor<br>(63)                        | Niños de cuatro meses o mayores que tienen al menos una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) que responde a ivacaftor basado en ensayos clínicos y.               |
|                |                | 2022 | Lumacaftor/Ivacaftor<br>(64)             | Paciente de 2 años de edad o más, homocigoto para mutación F508del.                                                                                                                                                       |
|                |                | 2020 | Tezacaftor/Ivacaftor<br>(65)             | Personas con fibrosis quística de 6 años o más                                                                                                                                                                            |
|                |                | 2020 | Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor         | Pacientes de 12 años o más, que tienen al menos una mutación F508del que no responden a Ivacaftor o Tezacaftor/Ivacaftor.                                                                                                 |
| Aetna (66-68)  |                | 2019 | Ivacaftor<br>(66)                        | Pacientes de 4 meses o más que tienen una mutación en el gen CFTR que responde a la potenciación de ivacaftor según los datos de ensayos clínicos y / o in vitro.                                                         |
|                |                | 2019 | Lumacaftor/Ivacaftor<br>(67)             | Pacientes de 2 años o más que son homocigotos para el F508del                                                                                                                                                             |
|                |                | 2019 | Tezacaftor/Ivacaftor<br>(68)             | Pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años o más que son homocigotos para la mutación                                                                                                                                 |

|                                                           |             |      |                                       |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|-------------|------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |             |      |                                       | F508del o que tienen al menos una mutación                                                     |
|                                                           |             | 2019 | Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (68) | Pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años o más que tengan al menos una mutación F508del |
| Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (69) | Reino Unido | 2019 | Ivacaftor                             | No lo menciona                                                                                 |
|                                                           |             |      | Lumacaftor/Ivacaftor (69)             | No se aprueba su cobertura                                                                     |
|                                                           |             |      | Tezacaftor/Ivacaftor                  | Análisis en proceso                                                                            |
|                                                           |             |      | Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor      | Análisis en proceso                                                                            |

# APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

## PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

Se envió el Formulario específico de participación a la Asociación Argentina de Lucha contra la Enfermedad Fibroquística del Páncreas - FIPAN pero no se obtuvo respuesta.

Se recibieron cuatro respuestas al formulario web de acceso abierto y directo. El formulario está orientado especialmente a registrar la opinión de pacientes con experiencia en el uso de la tecnología evaluada. Tres personas (75%) de los que respondieron se encuentran actualmente o estuvieron en tratamiento con algún modulador mencionado (Ivacaftor, Lumacaftor + ivacaftor 200/150mg cada 12 hs, Lumacaftor + ivacaftor 400/250mg cada 12 hs, Tezacaftor + ivacaftor, Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor) y una persona (25 %) era cuidador o familiar de un paciente con fibrosis quística. La edad promedio de los pacientes que respondieron fue de 20 años y las respuestas provienen de las provincias de Córdoba y Tucumán Provincia de Buenos Aires. Un paciente representaba a una asociación de pacientes (Córdoba FQ). Los pacientes y cuidadores plantearon en general que vivir con la enfermedad les genera incertidumbre, miedo y les demanda aprender a vivir con cuidados diarios, uso de medicamentos, restricciones, fisioterapia respiratoria, etc. Manifiestan que deben realizarse constantes chequeos y estudios médicos, y deben extremar los cuidados para mantener las vías respiratorias libres de secreciones y los órganos sanos. Concluyen que es una enfermedad que requiere un esfuerzo diario por parte del paciente y de la familia o entorno que los rodean. Con respecto a la percepción de la calidad de vida, se presentó una escala del 1 al 5 para valorar el efecto sobre la movilidad, el autocuidado, la aparición de dolor, generación o aumento de ansiedad y/o depresión, así como también afectación de actividades habituales. El número de pacientes que aportaron información fue escaso y manifestaron padecer un impacto de la enfermedad de magnitud muy variable con respecto a estos desenlaces. El 75% de los pacientes recibían, en el momento de ser encuestados, tratamiento con moduladores, y con relación al fármaco, valoraron en una escala de 1 a 5 los beneficios comparativos con respecto a otros tratamientos (1: no aportaría ninguna ventaja y 5: mucho mejor). Mencionan que el tratamiento les ha mejorado la calidad de vida,

permitiéndoles aumentar de peso, realizar actividad física y las rutinas cotidianas sin fatigarse. Los pacientes mencionan que los moduladores frenaron el deterioro de la enfermedad, aunque son conscientes que no existe una cura para la misma. Todos los pacientes que recibieron los fármacos manifestaron efectos adversos insignificantes. Al consultarles por la forma de administración de los moduladores hubo respuestas variadas que iban desde “No es incómodo” hasta es “Muy incómodo”. De todas formas, todos los que habían recibido este tipo de fármacos no hubiera querido evitar esta terapia. Uno de los pacientes no recibió el tratamiento con moduladores, por no cumplir con los requisitos mínimos de edad. Con respecto a los desenlaces estudiados, hay más acuerdo en que los más importantes son: Calidad de vida, supervivencia global, cambio relativo de VEF1% predicho respecto del estado basal, eventos adversos severos y el tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar.

Se contó con la experiencia enriquecedora de un paciente experto que relató su experiencia con la patología, minutos antes de la exposición final del grupo metodológico.

Finalmente, los representantes de pacientes participaron en la votación del Marco de Valor.

## PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Se entregó al Consejo Asesor para el Abordaje de la Fibrosis Quística (CAPAFiQ) y a la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), un formulario para desarrollar las preguntas PICO, que luego fueron discutidas e incluidas para la revisión sistemática. También se entregó e informó un formulario para valoración de desenlaces, con una escala de relevancia desde CRÍTICO (10 y 9 puntos), importante (8, 7 y 6 puntos), poco importantes, con menos de 6 puntos. Los resultados de la votación de los representantes de cada sociedad fueron promediados para valorar la relevancia e inclusión de los desenlaces.

Finalmente, representantes de la AAMR estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

## PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Con la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio, donde funciona el Programa de Enfermedades Poco Frecuentes del Ministerio de Salud, y al igual que con las Sociedades se discutió el formulario para desarrollar las preguntas PICO, que luego fueron discutidas e incluidas para la revisión sistemática. También se entregó e informó un formulario para valoración de desenlaces, con una escala de relevancia desde CRÍTICO (10 y 9 puntos), importante (8, 7 y 6 puntos), poco importantes, con menos de 6 puntos. Los resultados de la votación de los representantes de cada sociedad fueron promediados para valorar la relevancia e inclusión de los desenlaces. Posteriormente se discutió en la Mesa Técnica el resultado de la revisión sistemática, el resumen de hallazgos y el resto de los parámetros incluidos.

Finalmente, representantes de la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

## PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Representantes del laboratorio Gador han participado a través del envío de información, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos y una exposición ante la Mesa Técnica (26 de noviembre de 2021). Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica.

## CONCLUSIONES

El cuerpo de la evidencia disponible muestra que para personas mayores de 6 años con mutaciones clase II (F508del), todas las intervenciones evaluadas son más beneficiosas que el comparador mejor estándar de cuidado (placebo o comparador no activo) para mejorar la calidad de vida medida en CFQ-R y el VEF<sub>1</sub> absoluto y relativo. El beneficio observado es menor en reducir las exacerbaciones y podrían no aumentar los eventos adversos serios. Las intervenciones evaluadas no provocan un aumento importante del índice de masa corporal. En las comparaciones frente a comparador activo, la escasa evidencia disponible hizo necesaria la realización de un análisis en red. El resultado global resultante es que la triple combinación (elexacaftor más tezacaftor más elexacaftor) podría producir un aumento importante en la calidad de vida y del VEF<sub>1</sub> en comparación con otros moduladores en combinación evaluados. Existe incertidumbre en el efecto de esta intervención en menores de 12 años, debido a que la evidencia disponible en los ensayos clínicos solo incluye personas mayores de 12 años. Por otra parte, la duración del seguimiento y la falta de inclusión de desenlaces críticos como la presencia de exacerbaciones graves o la mortalidad, no permiten valorar los efectos estimados a largo plazo.

El análisis impacto presupuestario de elaboración propia, resultó que la incorporación de la triple terapia para personas mayores a los 6 años de edad en la indicación mencionada implicaría en un desembolso adicional en promedio anual de entre 119% y 329%, respecto a no incorporar la tecnología.

Respecto a políticas de cobertura relevadas, solo algunos países de altos ingresos brindan cobertura total, mientras que otros lo cubren de forma condicional requiriendo el cumplimiento de ciertas condiciones. En Latinoamérica, Argentina posee una Ley específica, mientras que el resto de los países relevados no se ha pronunciado sobre la cobertura hasta el momento.

## PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

## MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor. Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 12 representantes para la tecnología en la población evaluada. Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

| ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR                 | Ivacaftor y moduladores (lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor, elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor) vs cuidado estandar para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y mutación F508del en el gen CFTR | Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor vs el tratamiento de pacientes con FQ MAYORES de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR | Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor vs el tratamiento de pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR | Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor vs el tratamiento de pacientes con FQ MAYORES de 12 años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR | Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor vs el tratamiento de pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR | Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor vs el tratamiento de pacientes con FQ MAYORES de 12 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR | Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor vs el tratamiento de pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad que son homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CERTEZA DE LA EVIDENCIA                      | BAJA                                                                                                                                                                                                                           | BAJA                                                                                                                                                                         | BAJA                                                                                                                                                                     | BAJA                                                                                                                                                         | MUY BAJA                                                                                                                                                                 | MODERADO                                                                                                                                                                     | BAJA                                                                                                                                                                     |
| MAGNITUD DEL BENEFICIO                       | PEQUEÑO                                                                                                                                                                                                                        | PEQUEÑO                                                                                                                                                                      | PEQUEÑO                                                                                                                                                                  | PEQUEÑO                                                                                                                                                      | PEQUEÑO                                                                                                                                                                  | MODERADO                                                                                                                                                                     | MODERADO                                                                                                                                                                 |
| MAGNITUD DEL RIESGO                          | PEQUEÑO                                                                                                                                                                                                                        | PEQUEÑO                                                                                                                                                                      | PEQUEÑO                                                                                                                                                                  | PEQUEÑO                                                                                                                                                      | MODERADO                                                                                                                                                                 | PEQUEÑO                                                                                                                                                                      | MODERADO                                                                                                                                                                 |
| IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO              | GASTO EXTENSO                                                                                                                                                                                                                  | GASTO EXTENSO                                                                                                                                                                | GASTO EXTENSO                                                                                                                                                            | GASTO MODERADO                                                                                                                                               | GASTO MODERADO                                                                                                                                                           | GASTO MODERADO                                                                                                                                                               | GASTO EXTENSO                                                                                                                                                            |
| IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR | FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR                                                                                                                                                                                              | FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR                                                                                                                                            | FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR                                                                                                                                        | FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR                                                                                                                            | FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR                                                                                                                                        | FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR                                                                                                                                            | FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR                                                                                                                                        |
| CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA           | BAJA                                                                                                                                                                                                                           | BAJA                                                                                                                                                                         | BAJA                                                                                                                                                                     | BAJA                                                                                                                                                         | BAJA                                                                                                                                                                     | BAJA                                                                                                                                                                         | BAJA                                                                                                                                                                     |
| IMPACTO EN LA EQUIDAD                        | SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD                                                                                                                                                                                                      | PROBABLEMENTE AUMENTA LA INEQUIDAD                                                                                                                                           | PROBABLEMENTE AUMENTA LA INEQUIDAD                                                                                                                                       | SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD                                                                                                                                    | SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD                                                                                                                                                | SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD                                                                                                                                                    | SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD                                                                                                                                                |
| IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA                  | SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA                                                                                                                                                                                                | SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA                                                                                                                                              | SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA                                                                                                                                          | SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA/IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO                                                                                               | SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA                                                                                                                                          | SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA/IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO                                                                                                               | SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA                                                                                                                                          |

## Certeza de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la calidad evidencia global para el ivacaftor y moduladores vs cuidado estandar para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y mutación F508del en el gen CFTR, según puntos finales evaluados, como BAJA. Mientras que para las comparaciones de Elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor + ivacaftor vs otros moduladores para para el tratamiento de pacientes con FQ MAYORES de 6 años de edad que son homocigotos y/o heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR fue clasificado desde MUY BAJA a MODERADA.

La gran mayoría de la evidencia incluida proviene de ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlado con placebo sumado al cuidado estándar en mayores de 12 años. Un solo estudio incluyó personas de 6 a 11 años de edad con FQ homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR para la comparación de lumacaftor/ivacaftor vs placebo sumado al cuidado estándar. Esto último, sumado a la certeza que brinda la comparación indirecta entre moduladores, añade incertidumbre para la valoración global sobre la población de 6 a 11 años de edad para las demás comparaciones.

## Magnitud del beneficio y riesgo

Para la comparación entre ivacaftor y moduladores vs cuidado estandar para para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y mutación F508del en el gen CFTR, y en base a la clasificación propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania, la Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio global y los riesgos como de PEQUEÑO a MODERADO.

Ningún estudio incluido en el cuerpo de la evidencia reportó sobrevida (desenlace crítico según el Consejo Asesor para el Abordaje de la Fibrosis Quística [CAPAFIQ] en el Ministerio de Salud de la Nación), mientras que todos presentaron cambios de menores a moderados en la calidad de vida y/o el cambio en el VEF<sub>1</sub> respecto al estado basal. Respecto a los eventos adversos, se observó que el empleo de los moduladores probablemente no aumente la incidencia de estos eventos.

## Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de BAJA conllevando a un GASTO de MODERADO a EXTENSO la incorporación de los moduladores en mayores de 6 años de edad y mutación F508del en el gen CFTR que FAVORECE PROBABLEMENTE AL COMPARADOR. Para la comparación entre Elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor + ivacaftor vs lumacaftor/ivacaftor en mayores de 6 años y tezacaftor/ivacaftor en mayores de 12 años, el gasto fue clasificado como MODERADO debido a los similares precios de venta al público incluidos en el analisis, mientras que para tezacaftor/ivacaftor en personas de 6 a 11 años el gasto se clasificó como EXTENSO debido a los costos de adquisición y aumento de la población objetivo.

## Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, concluyó que la incorporación de ivacaftor

y moduladores para el tratamiento de pacientes con FQ mayores de 6 años de edad y mutación F508del en el gen CFTR NO TIENE IMPACTO EN LA EQUIDAD frente al cuidado estandar. Mientras que para la incorporación del Elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor + ivacaftor se clasificó desde PROBABLEMENTE AUMENTE LA INEQUIDAD a SIN IMPACTO EN LA EQUIDAD.

Según la evidencia presentada y los beneficios mostrados en los desenlaces priorizados, existe incertidumbre para concluir sobre la equidad para estas comparaciones en la población evaluada.

## Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015, especialmente las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina referidas a las enfermedades poco frecuentes, probablemente estas tecnologías colaboren con alcanzar dichas metas. A través de la ley de fibrosis quística y el las líneas estratégicas de la Dirección Nacional de Medicamentos Especiales y de Alto Costo del Ministerio de Salud de la Nación, el Estado se está haciendo cargo del tratamiento farmacológico de estos pacientes. Sin embargo, el impacto en la salud pública se clasificó desde SIN IMPACTO a IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO. Un aspecto que se tuvo en cuenta para esta votación, es la costo oportunidad negativa al precio relevado para los moduladores que impediría el cumplimiento de otras metas en nuestro país.

## MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final. Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

### RECOMENDACIÓN:

La evidencia directa relevada para elexacaftor/tezacaftor/Ivacaftor + ivacaftor es frente a placebo sumado al cuidado estándar y no incluye personas de 6 a 11 años de edad con FQ homocigotas y heterocigotas para la mutación F508del en el gen CFTR y un VEF<sub>1</sub> del 40 al 90% al inicio del tratamiento. Sin embargo, en Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, como otras las regulaciones de los países relevados, han extendido la autorización de comercialización en mayores de 6 años. También existe evidencia del mundo real y ensayos observacionales que han evaluado la triple terapia en personas con un VEF<sub>1</sub> del 40% o enfermedad respiratoria avanzada con beneficios que serían aparentemente positivos. Nuestro país cuenta con una legislación específica para fibrosis quística que obliga la cobertura de estas tecnologías, que actualmente está a cargo de la Dirección Nacional de Medicamentos Especiales y de Alto Costo del Ministerio de Salud de la Nación, y arbitra a través del CAPAFiQ, en el Ministerio de Salud de la Nación. Es importante destacar que esta comisión todavía no elaboró las políticas de cobertura para nuestro país. Debido a la reciente aprobación de comercialización del

elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor en nuestro país y los tiempos de compras, actualmente el Ministerio de Salud dispone solamente del tratamiento con tezacaftor/ivacaftor.

Las personas con FQ no disponen de tratamientos curativos y tienen pocas alternativas para el control de síntomas, aunque estas tecnologías mostraron pequeños beneficios, la incorporación de la tecnología no tendría impacto sobre la equidad y la salud pública según la matriz de CONETEC. También, al precio utilizado en esta evaluación la inclusión de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor podría impactar negativamente por su costo oportunidad desfavorable.

Al momento de la evaluación económica realizada para este informe implementar el uso de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor en personas mayores a seis años heterocigotas u homocigotas para la mutación F508del, implicaría superar sensiblemente los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- Incrementaría 9,4 veces porcentuales el límite de aumento porcentual de gasto sanitario global (0,016% del PBI del 2020) del país disponible para incorporación de innovación tecnológica.
- Esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud, asumido en ARS 80.721,13, de 25.628 personas, o bien se necesitaría incorporar la misma cantidad de personas que aporten su gasto anual en salud sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología.
- A nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto anual de salud de 124 personas o requerir la incorporación de la misma cantidad de personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio.
- Financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 6.139 haberes mínimos jubilatorios anuales estimado en ARS 336.991,46 cada uno ellos.

En el marco actual, la CONETEC recomienda una COBERTURA CONDICIONAL para elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- Personas mayores de seis años de edad, y peso corporal mayor de 30kg, con fibrosis quística y al menos una mutación F508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).
- Presentar antes del inicio de la medicación un porcentaje del volumen espiratorio forzado previsto en un segundo (VEF1) de 40 a 90%, medido a los tres meses previos al inicio del medicamento. Para personas con un VEF1 menor al 40%, medido a los tres meses previos al inicio del medicamento, además se debe asegurar la obtención del mejor cuidado de soporte antes del inicio del tratamiento.
- Como criterio de mantenimiento se recomienda demostrar a los seis meses de iniciado el tratamiento de mejoras respecto al estado basal (medido a los tres meses previos al inicio del medicamento), de un aumento de al menos un 5% en el porcentaje del volumen espiratorio forzado previsto en un segundo (VEF1), o una reducción en el número de exacerbaciones pulmonares, o una reducción en el número de hospitalizaciones, o en la reducción del número de antibióticos orales o intravenosos requeridos, o un aumento del índice de masa corporal, o un aumento de al menos 4 puntos en la escala de CFQ-R para el dominio respiratorio.
- El medicamento debería suspenderse en caso que no se cumpla alguno de los criterios mencionados, o ante la aparición de eventos adversos graves o que lleven a interrumpir el tratamiento.
- Debe ser prescripto por un especialista en neumonología y fibrosis quística en centros de referencia en la patología, y debe ser presentado ante el Consejo Asesor para el Abordaje de la Fibrosis Quística (CAPAFiQ) en el Ministerio de Salud de la Nación.

- Se debe garantizar una reducción del precio de VENTA AL PÚBLICO de al menos 77% respecto al utilizado en este informe para no ser considerado de alto impacto presupuestario.
- Para los pacientes de inicio, que actualmente tengan indicación de tratamiento con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, deben esperar a que el mismo esté disponible en el Ministerio de Salud de la Nación para su distribución. En caso de que no esté disponible puede utilizarse transitoriamente tezacaftor/ivacaftor, sin una afectación importante en el tratamiento del paciente.

## COSULTA PÚBLICA

No se recibieron aportes a través de los Formularios web luego de la publicación del informe preliminar durante el periodo Consulta Pública.

El Centro Respiratorio “Dr. A. Alvarez del Hospital de Niños R. Gutiérrez” y la Asociación de Profesionales de la Fibrosis Quística (APAFIQ) enviaron una nota de opinión e información valiosa vía correo electrónico. Ambos aportan evidencia del mundo real sobre pacientes con un VEF1 por fuera del rango de 40 a 90% y que iniciaron la triple terapia con resultados positivos al corto plazo, como mejoras en la función pulmonar, en el estado nutricional, en la calidad de vida y el ser retirados de la lista de espera a trasplante pulmonar.

# REFERENCIAS

1. MANEJO ACTUAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA | Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-actual-de-la-fibrosis-S0716864017300159>
2. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
3. REGISTRO NACIONAL “RENAFQ” [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.apafiq.org/index.php/home/noticias/117-registro-nacional-de-fq-renafq>
4. Pacientes com fibrose cística contam com protocolo atualizado no SUS [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/pacientes-com-fibrose-cistica-contam-com-protocolo-atualizado-no-sus>
5. Pediatría CN de N de la SA de, Pediatría CN de N de la SA de, Pediatría CN de G de la SA de, Pediatría G de T de K de la SA de. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Arch Argent Pediatr. 2021;S17–35.
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2018 Mar;17(2):153–78.
7. Cystic fibrosis: diagnosis and management. Cyst Fibros. :42.
8. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 2;8:CD010966.
9. 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 Database Syst Rev. 2020 Dec 17;12:CD010966.
10. Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 7;1:CD009841.
11. Patient Registry | Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
12. The Registry | European Cystic Fibrosis Society (ECFS) [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>
13. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística. Actualización. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2022 Feb 9];112(3). Available from: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n3a22.pdf>
14. KALYDECO (ivacaftor) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Feb 9]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984153/fr/kalydeco-ivacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984153/fr/kalydeco-ivacaftor)
15. Ivacar® [Internet]. Gador. [cited 2022 Feb 8]. Available from: <https://www.gador.com.ar/productos/ivacar/>

16. Dispo\_9826-17.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from:  
[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/septiembre\\_2017/Dispo\\_9826-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2017/Dispo_9826-17.pdf)
17. Lucaftor® 200/125 [Internet]. Gador. [cited 2022 Feb 8]. Available from:  
<https://www.gador.com.ar/productos/lucaftor/>
18. Lumacaftor-ivacaftor | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/lumacaftor-ivacaftor>
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). LUMACAFITOR-IVACAFITOR. Disponible en:  
[http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST\\_IVACAFITOR\\_LUMACAFITOR.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST_IVACAFITOR_LUMACAFITOR.pdf) - Google Search [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from:  
[https://www.google.com/search?q=Administraci%C3%B3n+Nacional+de+Medicamentos%2C+Alimentos+y+Tecnolog%C3%ADa+M%C3%A9dica+\(ANMAT\).+LUMACAFITOR-IVACAFITOR.+Disponible+en%3A+http%3A%2F%2Fwww.anmat.gov.ar%2FMedicamentos%2FST\\_IVACAFITOR\\_LUMACAFITOR.pdf&rlz=1C1GCEU\\_esAR964AR966&oq=Administraci%C3%B3n+Nacional+de+Medicamentos%2C+Alimentos+y+Tecnolog%C3%ADa+M%C3%A9dica+\(ANMAT\).+LUMACAFITOR-IVACAFITOR.+Disponible+en%3A+http%3A%2F%2Fwww.anmat.gov.ar%2FMedicamentos%2FST\\_IVACAFITOR\\_LUMACAFITOR.pdf&aqs=chrome..69i57.1607j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Administraci%C3%B3n+Nacional+de+Medicamentos%2C+Alimentos+y+Tecnolog%C3%ADa+M%C3%A9dica+(ANMAT).+LUMACAFITOR-IVACAFITOR.+Disponible+en%3A+http%3A%2F%2Fwww.anmat.gov.ar%2FMedicamentos%2FST_IVACAFITOR_LUMACAFITOR.pdf&rlz=1C1GCEU_esAR964AR966&oq=Administraci%C3%B3n+Nacional+de+Medicamentos%2C+Alimentos+y+Tecnolog%C3%ADa+M%C3%A9dica+(ANMAT).+LUMACAFITOR-IVACAFITOR.+Disponible+en%3A+http%3A%2F%2Fwww.anmat.gov.ar%2FMedicamentos%2FST_IVACAFITOR_LUMACAFITOR.pdf&aqs=chrome..69i57.1607j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
20. Tezacar® [Internet]. Gador. [cited 2022 Feb 8]. Available from:  
<https://www.gador.com.ar/productos/tezacar/>
21. Munck A, Kerem E, Ellemunter H, Campbell D, Wang LT, Ahluwalia N, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2020 Nov;19(6):962–8.
22. ST\_IVACAFITOR-TEZACAFITOR.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from:  
[http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST\\_IVACAFITOR-TEZACAFITOR.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST_IVACAFITOR-TEZACAFITOR.pdf)
23. KAFTRIO / KALYDECO (KAFTRIO : ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor/ KALYDECO : ivacaftor) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Feb 9]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3220388/fr/kaftrio-/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor-/-tezacaftor-/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio-/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor-/-tezacaftor-/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor)
24. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta). :24.
25. elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor | CADTH [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>
26. Trixacar® [Internet]. Gador. [cited 2022 Feb 8]. Available from:  
<https://www.gador.com.ar/productos/trixacar/>
27. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Med Can. 2020 Aug 10;192(32):E901–6.

28. Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ); Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://qol.thoracic.org/sections/instruments/ae/pages/cfq-cfq-r.html>
29. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
30. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health - *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. [cited 2021 Mar 24]. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(16\)00136-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(16)00136-0/fulltext)
31. GRADE handbook [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>
32. Dichotomisation using a distributional approach when the outcome is skewed | *BMC Medical Research Methodology* | Full Text [Internet]. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-015-0028-8>
33. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012 Sep;142(3):718–24.
34. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220–31.
35. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jul;5(7):557–67.
36. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2013–23.
37. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 Nov 23;394(10212):1940–8.
38. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809–19.
39. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815–25.
40. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel3-Tema-2-24>
41. REGISTRO NACIONAL “RENAFQ” [Internet]. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.apafiq.org/index.php/home/noticias/117-registro-nacional-de-fq-renafq>

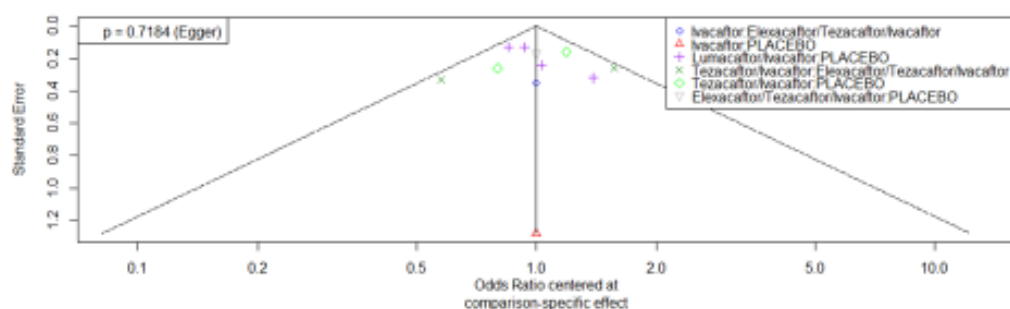
42. Grupo Alfa Beta [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.alfabeta.net/medicamento/>
43. ICER Releases Evidence Report on Treatments for Cystic Fibrosis [Internet]. ICER. [cited 2022 Jan 18]. Available from: [https://icer.org/news-insights/press-releases/cf\\_evidence\\_report\\_2020/](https://icer.org/news-insights/press-releases/cf_evidence_report_2020/)
44. Cystic fibrosis: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>
45. ECFS Guidelines Archive | European Cystic Fibrosis Society (ECFS) [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.ecfs.eu/publications/ecfs-guidelines>
46. v106n5a12e.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/v106n5a12e.pdf>
47. Pacientes com fibrose cística contam com protocolo atualizado no SUS [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/pacientes-com-fibrose-cistica-contam-com-protocolo-atualizado-no-sus>
48. Cystic Fibrosis [Internet]. ICER. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://icer.org/assessment/cystic-fibrosis-2020/>
49. InfoLEG - Ministerio de Justicia y Derechos Humanos - Argentina [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/340000-344999/340915/norma.htm>
50. ReSoc206\_ivacaftor\_fibrose\_cistica\_final.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Sociedade/ReSoc206\\_ivacaftor\\_fibrose\\_cistica\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Sociedade/ReSoc206_ivacaftor_fibrose_cistica_final.pdf)
51. fibrosis\_quistica.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1021202/fibrosis\\_quistica.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1021202/fibrosis_quistica.pdf)
52. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | [Internet]. Australian Government Department of Health; [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10170G-10175M-11097C-11098D-11105L-11109Q>
53. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11463H-11464J-11465K-11466L-11841F-11848N-11851R-11866M>
54. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11834W-11833T-11854X-11863J>
55. cdr\_complete\_SR0379\_Kalydeco\_Dec-23-14.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0379\\_Kalydeco\\_Dec-23-14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0379_Kalydeco_Dec-23-14.pdf)
56. SR0559 Orkambi - CDEC Final Recommendation October 4, 2018.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0559%20Orkambi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%204%2C%202018.pdf>

57. tezacaftor/ivacaftor | CADTH [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://cadth.ca/tezacaftorivacaftor>
58. elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor | CADTH [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>
59. KALYDECO (ivacaftor) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984153/fr/kalydeco-ivacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984153/fr/kalydeco-ivacaftor)
60. ORKAMBI (ivacaftor/ lumacaftor) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982975/fr/orkambi-ivacaftor/-lumacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982975/fr/orkambi-ivacaftor/-lumacaftor)
61. Haute Autorité de Santé - SYMKEVI / KALYDECO (SYMKEVI : tezacaftor/ivacaftor/ KALYDECO : ivacaftor) [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184804/fr/symkevi/-kalydeco-symkevi-tezacaftor/ivacaftor/-kalydeco-ivacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184804/fr/symkevi/-kalydeco-symkevi-tezacaftor/ivacaftor/-kalydeco-ivacaftor)
62. KAFTRIO / KALYDECO (KAFTRIO : ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor/ KALYDECO : ivacaftor) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor)
63. CA\_CAID\_ProviderManual.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [https://providers.anthem.com/docs/gpp/california-provider/CA\\_CAID\\_ProviderManual.pdf](https://providers.anthem.com/docs/gpp/california-provider/CA_CAID_ProviderManual.pdf)
64. Lumacaftor-ivacaftor | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/lumacaftor-ivacaftor>
65. Log In to Your Anthem Account | Anthem.com [Internet]. Anthem. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.anthem.com/account-login/>
66. Cystic Fibrosis - Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MISC/cystic\\_fibrosis.html](http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MISC/cystic_fibrosis.html)
67. Cystic Fibrosis - Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: [http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2015/MISC/cystic\\_fibrosis.html](http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2015/MISC/cystic_fibrosis.html)
68. Prescription Drug List (Formulary), Coverage & Costs - Aetna | Find a Medication [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.aetna.com/individuals-families/find-a-medication.html>
69. Overview | Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398>

# ANEXO I.

Forest plot, funnel plot y material complementario

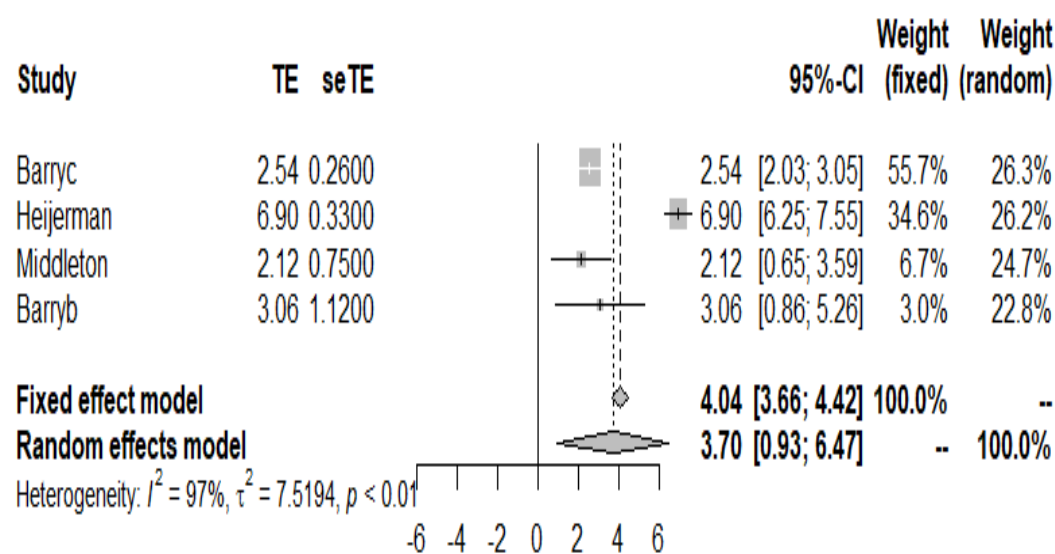
Anexo Figura 1. Funnel plot



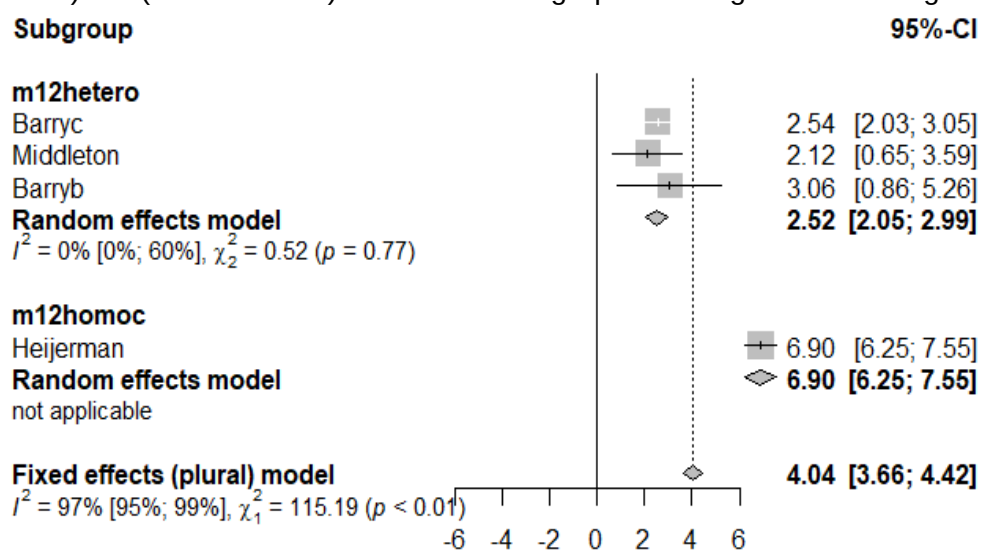
Forest plot comparaciones directas: Moduladores frente a mejor estándar de cuidado para el tratamiento de personas con mutaciones clase II.

**Anexo figura 2.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a otros comparadores (BSC o Ivacaftor o Tezacaftor/ivacaftor).

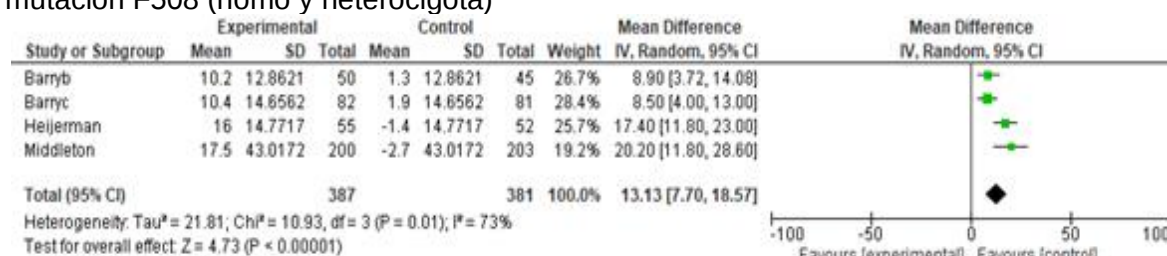
Desenlace CFQ-R. (Diferencia mínima importante 4 puntos), OR (Dicotomizado), Seguimiento: 4 a 8 semanas (24 semanas Middleton)



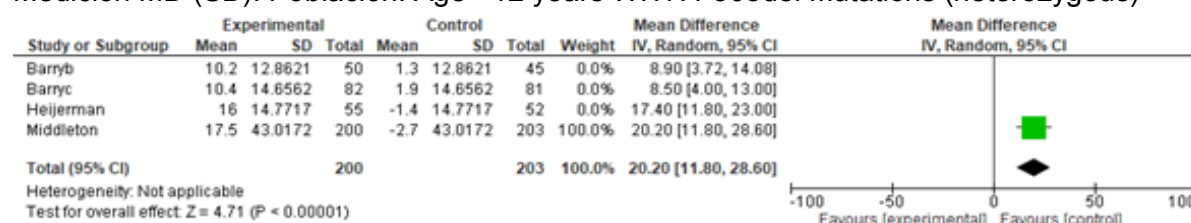
**Anexo figura 3.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a otros comparadores (BSC o Ivacaftor o Tezacaftor/ivacaftor). Desenlace CFQ-R. (Diferencia mínima importante 4 puntos) OR (Dicotomizado). Análisis de subgrupo homocigota o heterocigota



**Anexo figura 4.** Medición MD (SD). Seguimiento: 4 a 8 semanas (24 semanas Middleton). Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a otros comparadores (BSC o Ivacaftor o Tezacaftor/ivacaftor). Desenlace CFQ-R. Medición MD (SD). Población > 12 años con mutación F508 (homo y heterocigota)

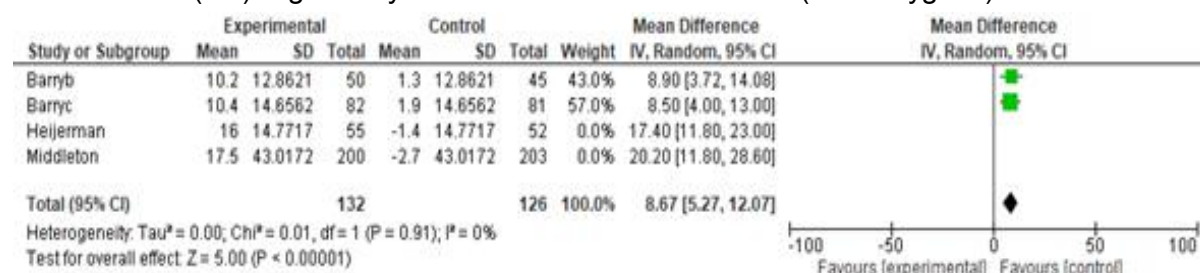


**Anexo figura 5.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace CFQ-R. Medición MD (SD). Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



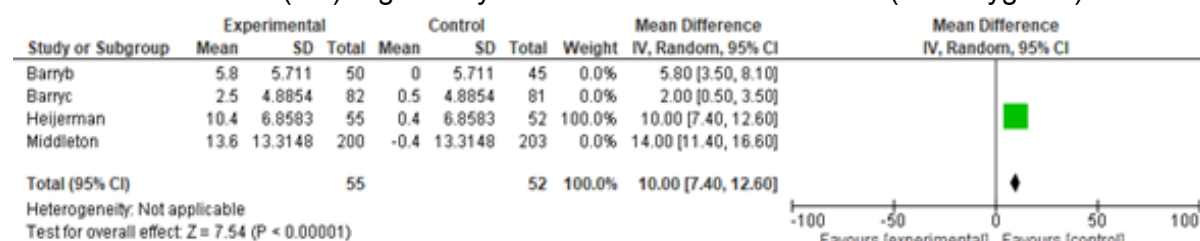
**Anexo figura 6.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a Ivacaftor. Desenlace CFQ-R.

Medición MD (SD). Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)

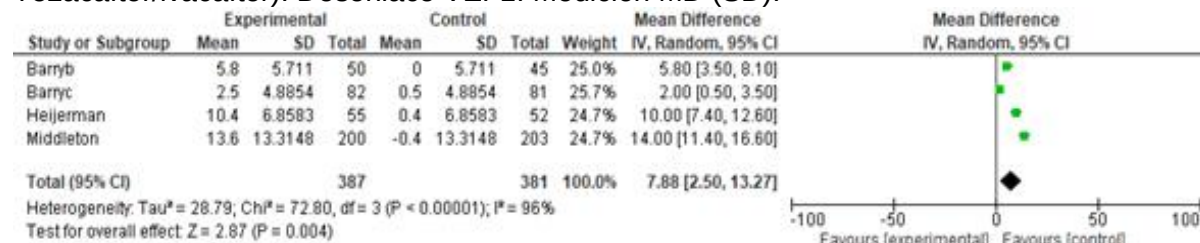


**Anexo figura 7.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a Tezacaftor/Ivacaftor. Desenlace

VEF1. Medición MD (SD). Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes)

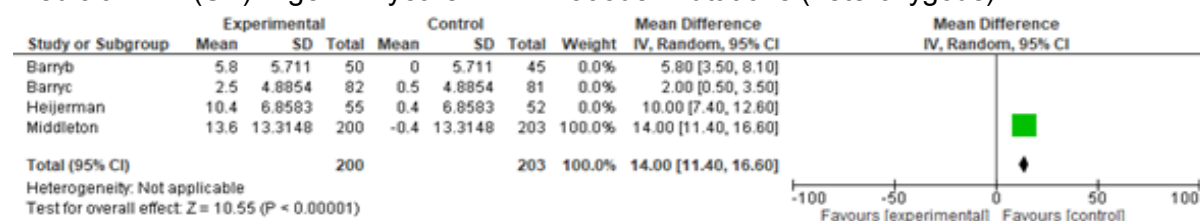


**figura 8.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a otros comparadores (BSC o Ivacaftor o Tezacaftor/Ivacaftor). Desenlace VEF1. Medición MD (SD).



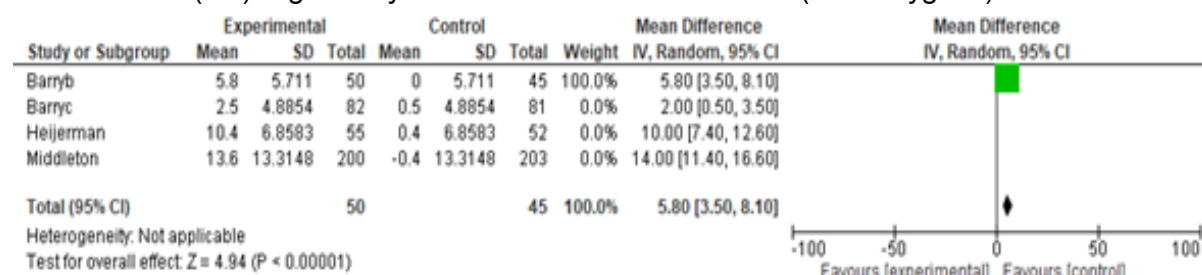
**Anexo figura 9.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace VEF1.

Medición MD (SD). Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



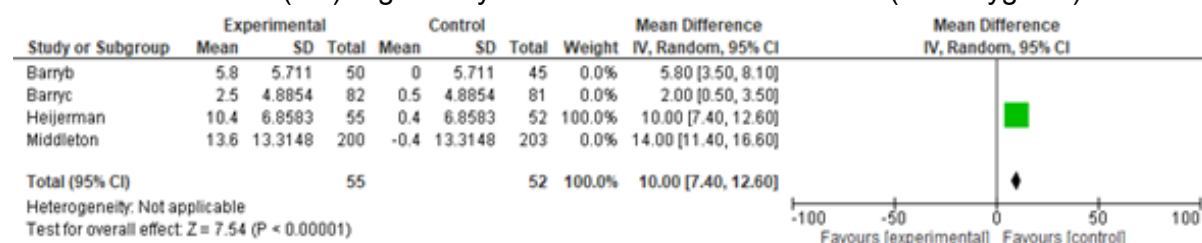
**Anexo figura 10.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a ivacaftor. Desenlace VEF1.

Medición MD (SD). Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)

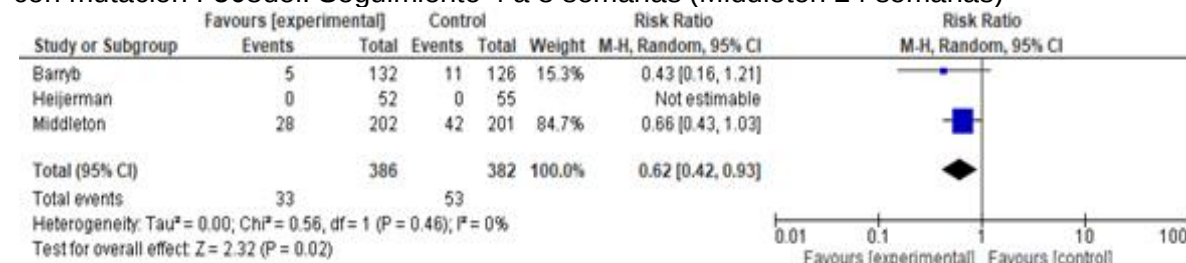


**Anexo figura 11.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a tezacaftor/ivacaftor. Desenlace

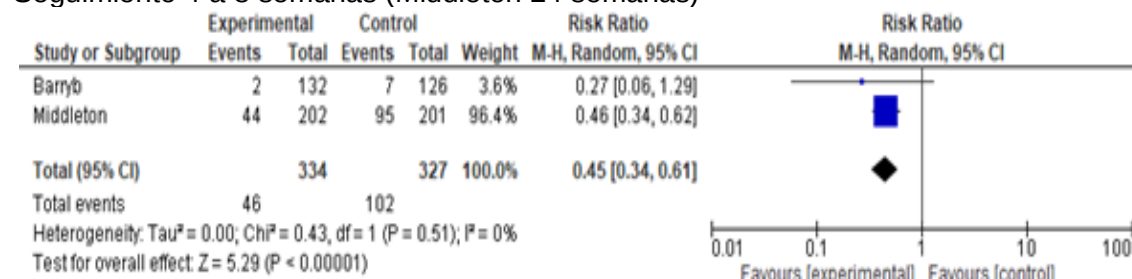
VEF1. Medición MD (SD). Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes)



**Anexo figura 12.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a otros comparadores (BSC o Ivacaftor o Tezacaftor/ivacaftor). Desenlace: eventos adversos graves Población:  $> 12$  años con mutación F508del. Seguimiento 4 a 8 semanas (Middleton 24 semanas)



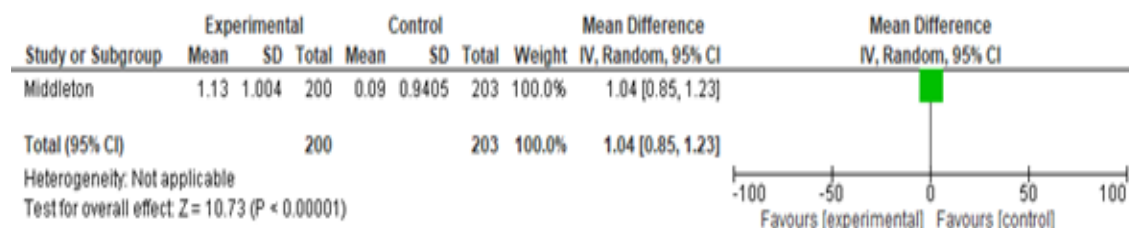
**Anexo figura 13.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a otros comparadores (BSC o Ivacaftor o Tezacaftor/ivacaftor). Desenlace: Exacerbaciones respiratorias (Medido con pacientes con eventos durante el seguimiento) Población:  $> 12$  años con mutación F508del. Seguimiento 4 a 8 semanas (Middleton 24 semanas)



**Anexo figura 14.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a otros comparadores (BSC o Ivacaftor o Tezacaftor/ivacaftor). Desenlace: eventos adversos leves y moderados. Población: > 12 años con mutación F508del. Seguimiento 4 a 8 semanas (Middleton 24 semanas)

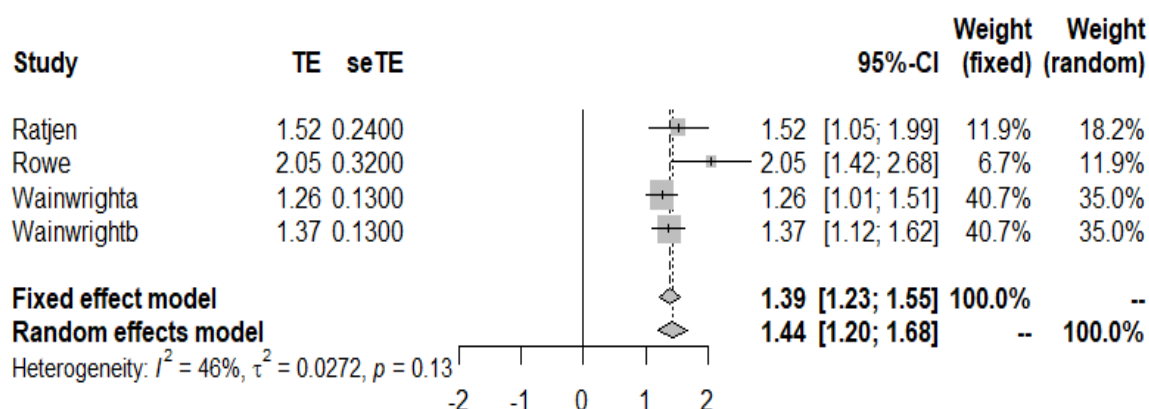


**Anexo figura 15.** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Cambio en el IMC. Medición MD (SD). Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous). Seguimiento 24 semanas.

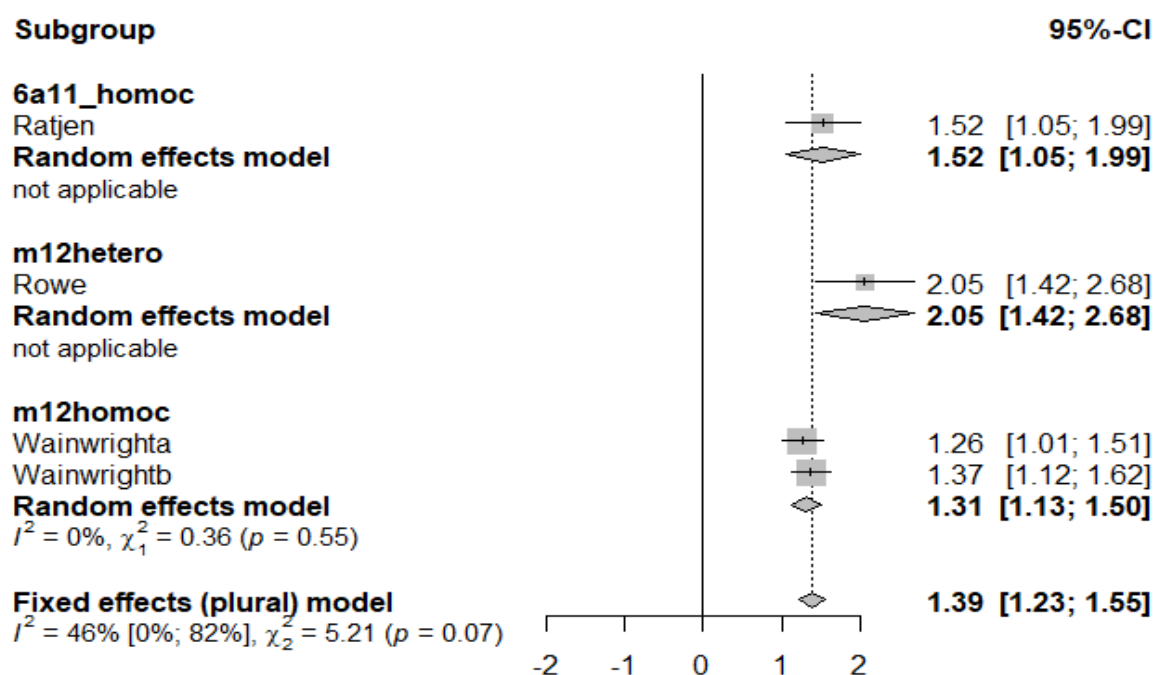


**Anexo figura 16.** Lumacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace CFQ-R. (Diferencia mínima importante 4 puntos). Medición OR (MID=4). Seguimiento: 8 a 48 semanas.

Población: todas (Age  $\geq 18$  years WITH F508del Mutations (heterozygous); Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous); 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR)



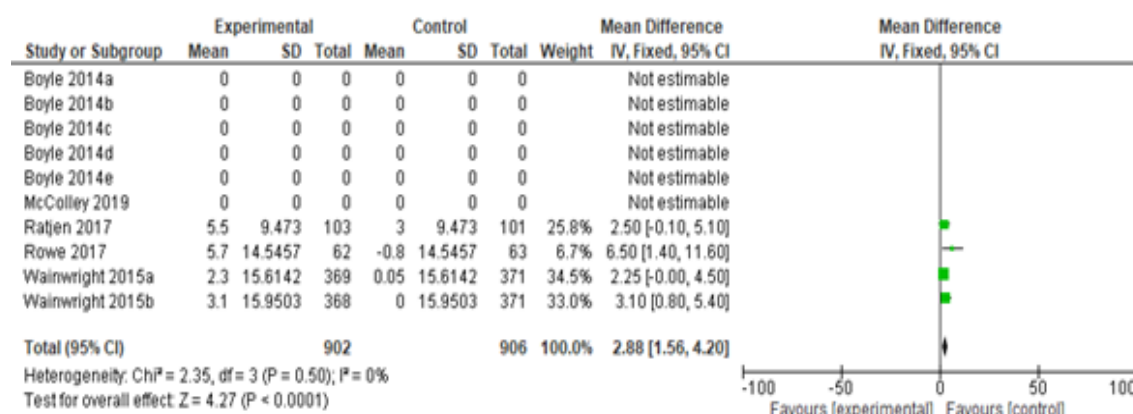
**Anexo figura 17.** Lumacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace CFQ-R. (Diferencia mínima importante 4 puntos). Medición OR (MID=4). Seguimiento: 8 a 48 semanas. Análisis de subgrupo por edad (6 a 11 años o mayor a 12 años) y tipo de mutación (homocigota o heterocigota)



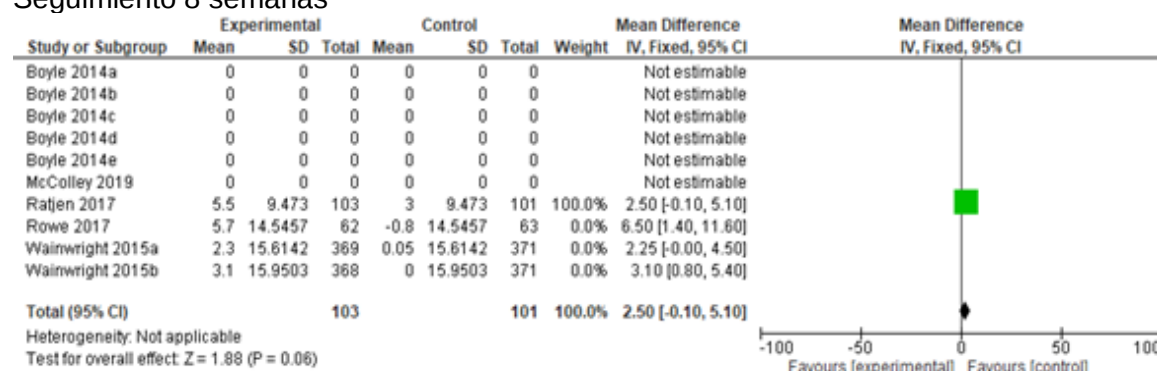
- Lumacaftor/Ivacaftor frente a placebo.

Desenlace CFQ-R. (Diferencia mínima importante 4 puntos). Medición MD (SD). Seguimiento: 8 a 48 semanas

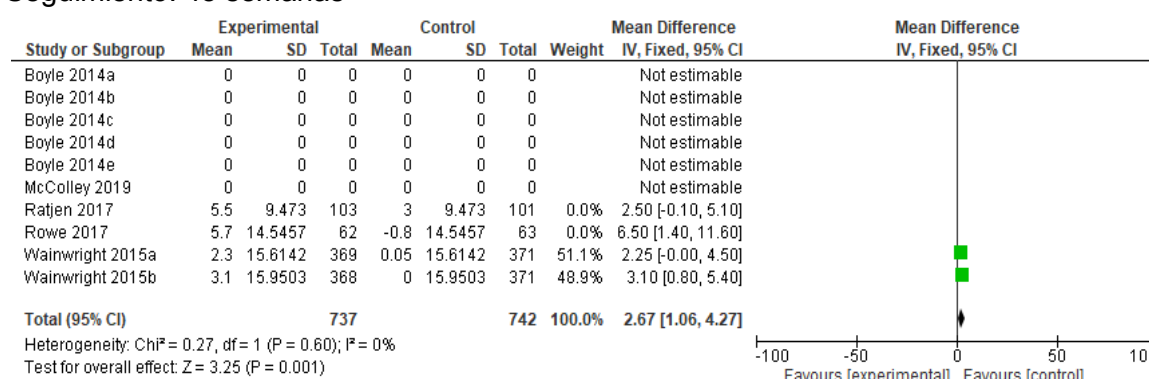
**Anexo figura 18.** Población: todas (Age  $\geq 18$  years WITH F508del Mutations (heterozygous); Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous); 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR)



**Anexo figura 19.** Población: 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR. Seguimiento 8 semanas



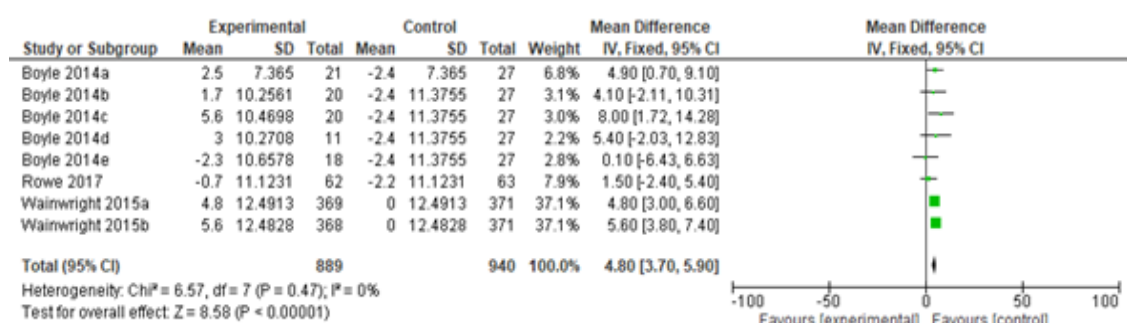
**Anexo figura 20.** Población: todas Age ≥12 years WITH F508del Mutations (homocigota). Seguimiento: 48 semanas



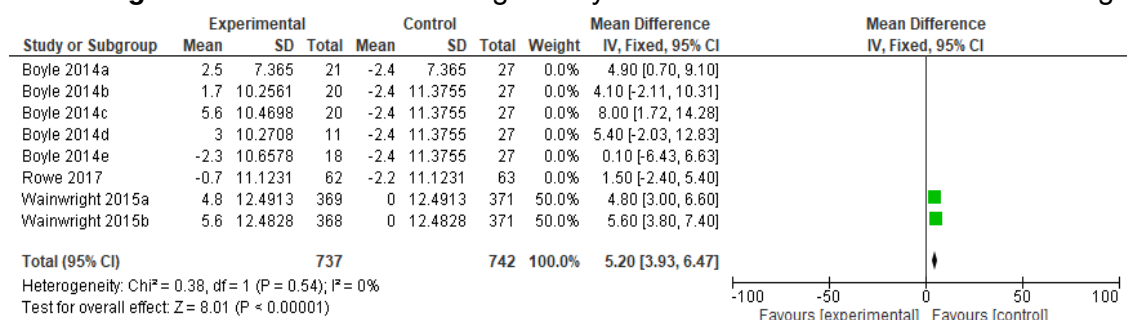
#### Lumacaftor/ivacaftor frente a placebo.

Desenlace Medición MD (SD). Cambio relativo de VEF1% predicho respecto el estado basal, Seguimiento: 48 semanas

**Anexo figura 21.** Población: todas Age ≥12 years WITH F508del Mutations (heterozygous y homocigota)



**Anexo figura 22.** Población: todas Age ≥12 years WITH F508del Mutations homocigota)

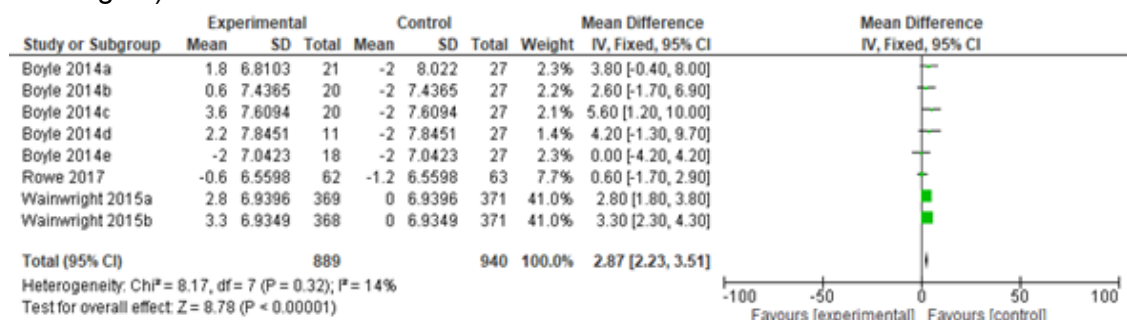


- Lumacaftor/Ivacaftor frente a placebo.

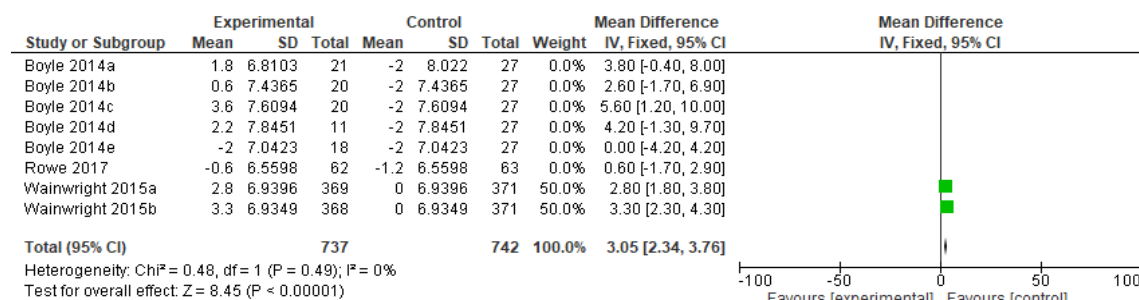
Desenlace Medición MD (SD). Cambio absoluto de VEF1% predicho respecto el estado basal,

Seguimiento: 48 semanas

**Anexo figura 23.** Población: Age ≥12 years WITH F508del Mutations (heterozygous y homocigota)



**Anexo figura 24.** Población: Age ≥12 years WITH F508del Mutations homocigota

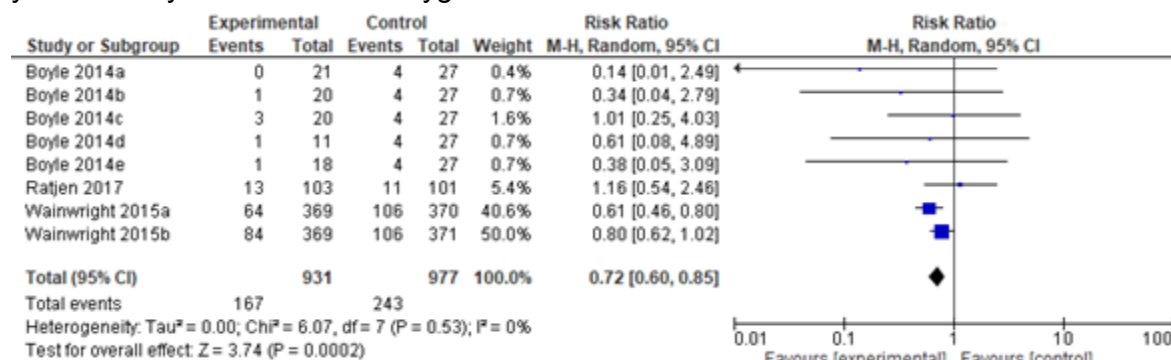


- Lumacaftor/Ivacaftor frente a placebo.

Desenlace Eventos adversos graves

Seguimiento: 8-48 semanas

**Anexo figura 25.** Población: Age ≥12 years WITH F508del Mutations (het y hom); 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR



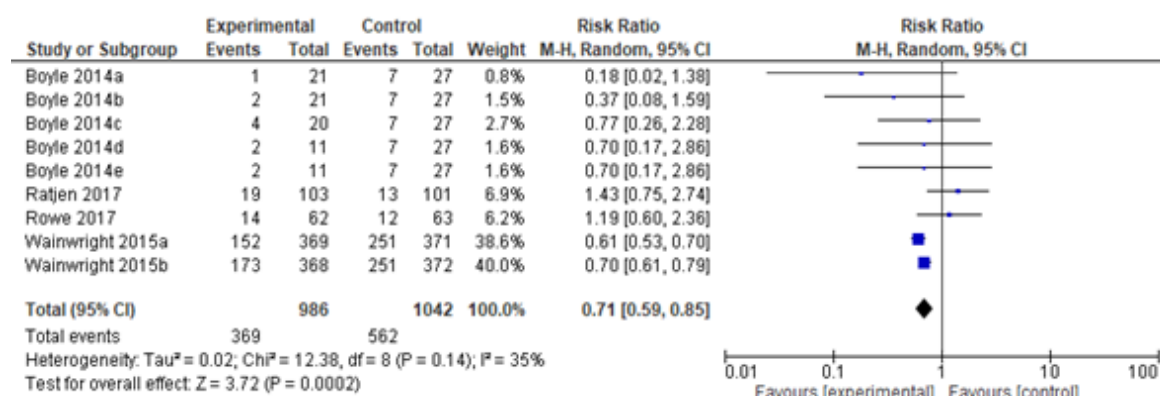
- Lumacaftor/Ivacaftor frente a placebo.

Desenlace Exacerbaciones pulmonares durante el período de seguimiento

Medido con: Pacientes que presenten alguna exacerbación respiratoria durante el período de seguimiento

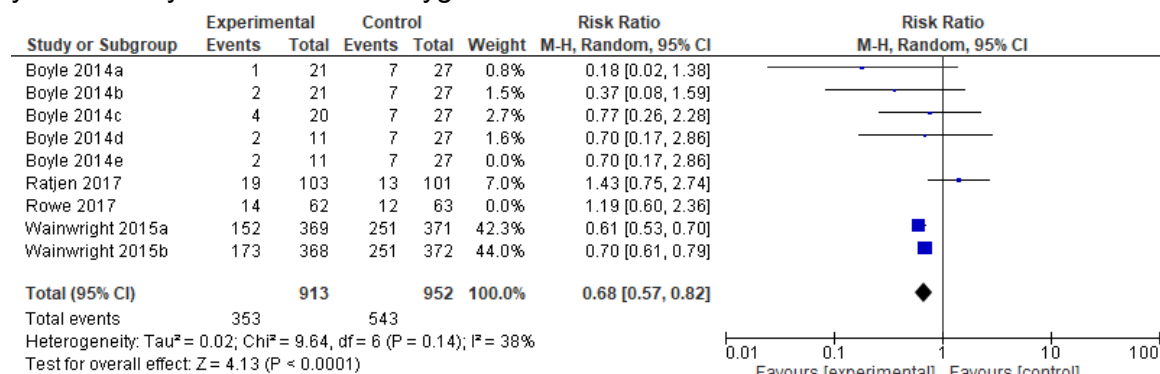
Seguimiento: 8-48 semanas

**Anexo figura 26.** Población: Age ≥12 years WITH F508del Mutations (het y hom); 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR

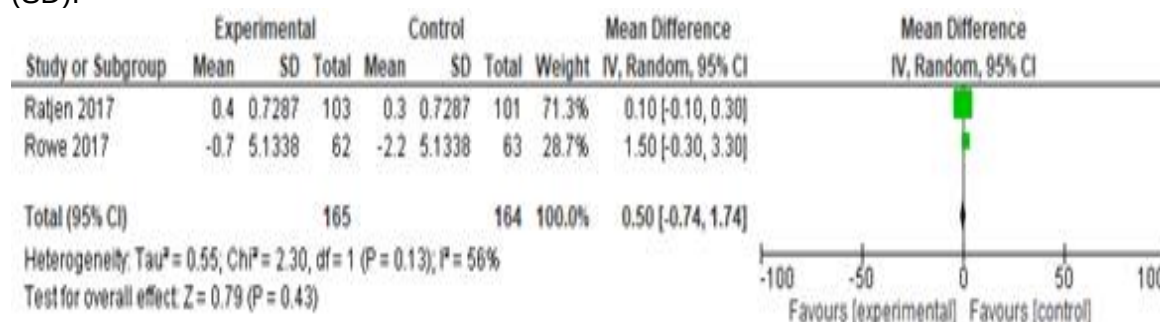


Seguimiento: 8-48 semanas

**Anexo figura 27.** Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations homocigota y 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR



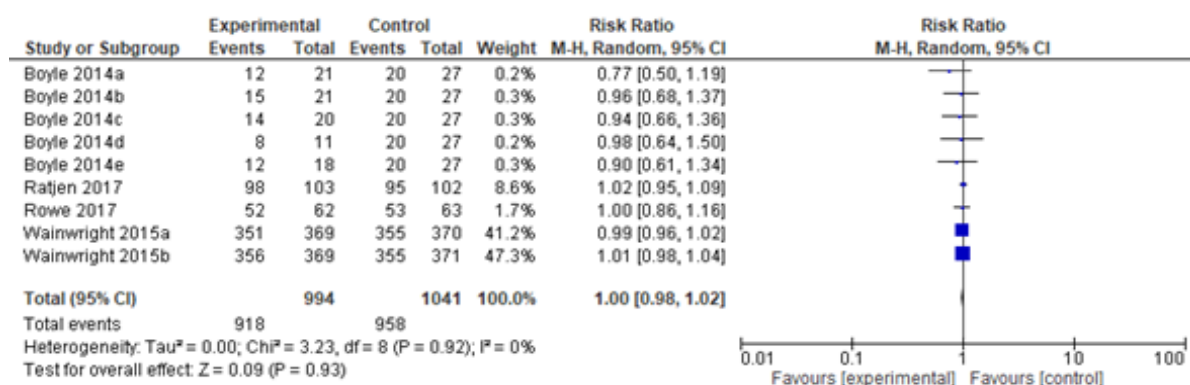
**Anexo figura 28.** Lumacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Cambio en el IMC. Medición MD (SD).



- Lumacaftor/Ivacaftor frente a placebo

Desenlace: eventos adversos leves y moderados

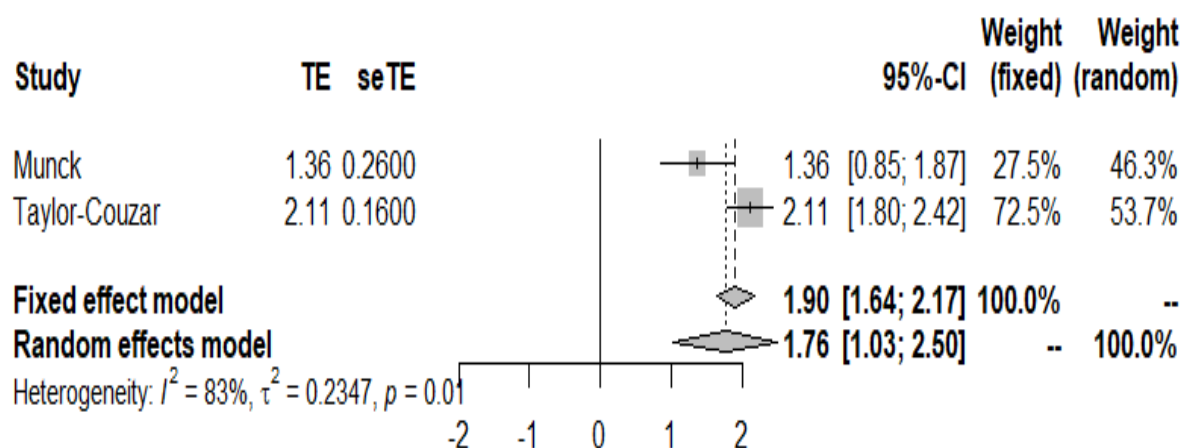
**Anexo figura 29.** Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (het y hom); 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR



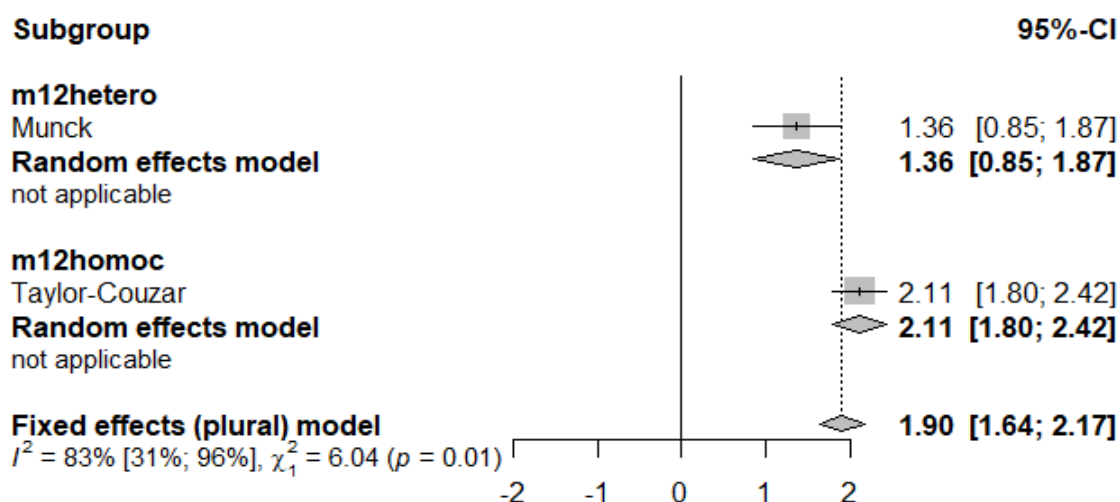
- Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo

Desenlace CFQ-R. Medición OR. (Diferencia mínima importante 4 puntos). Seguimiento: 12 a 24 semanas

**Anexo figura 30.** Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes) Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)

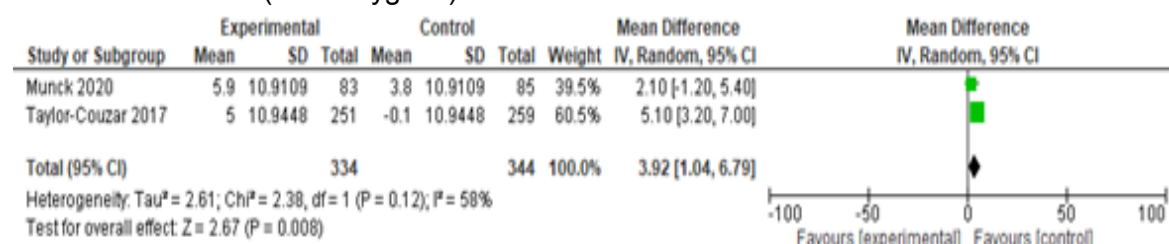


Anexo figura 31. Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace CFQ-R. Medición OR. (Diferencia mínima importante 4 puntos). Seguimiento: 12 a 24 semanas. Análisis de subgrupo

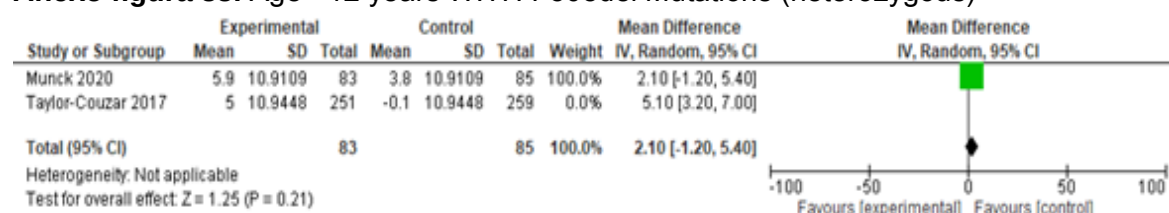


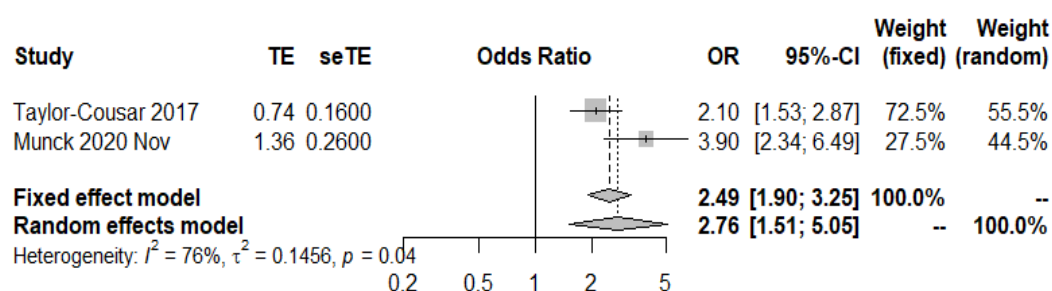
**Anexo figura 32.** Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace CFQ-R. (Diferencia mínima importante 4 puntos). Medición MD (SD). Seguimiento: 12 a 24 semanas

Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes) Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)

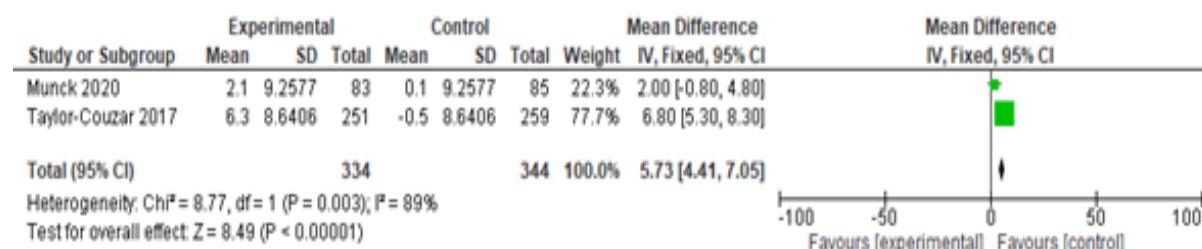


**Anexo figura 33.** Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)

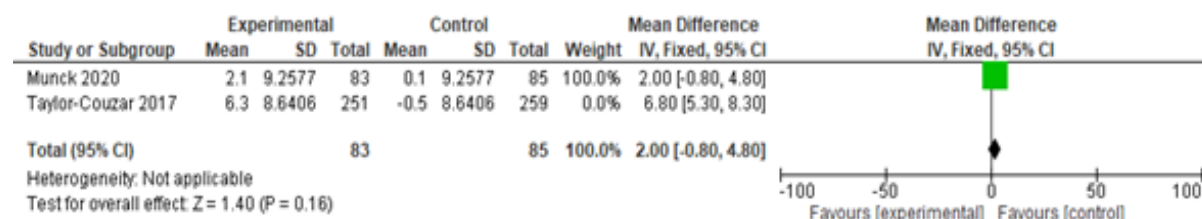




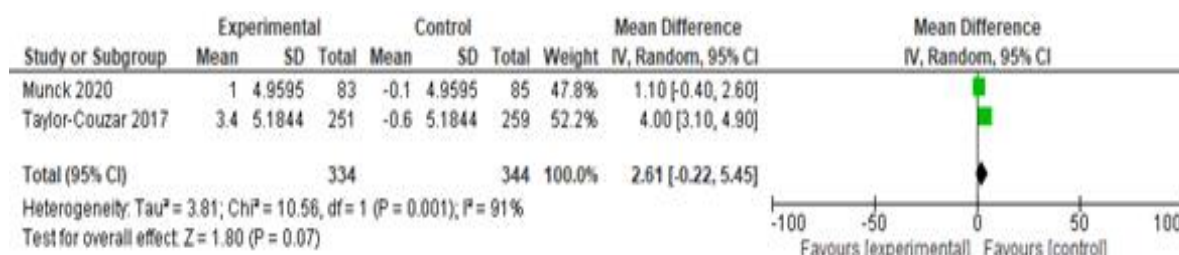
**Anexo figura 34.** Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Cambio relativo del VEF1. Medición MD (SD). Seguimiento: 12 a 24 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes) Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



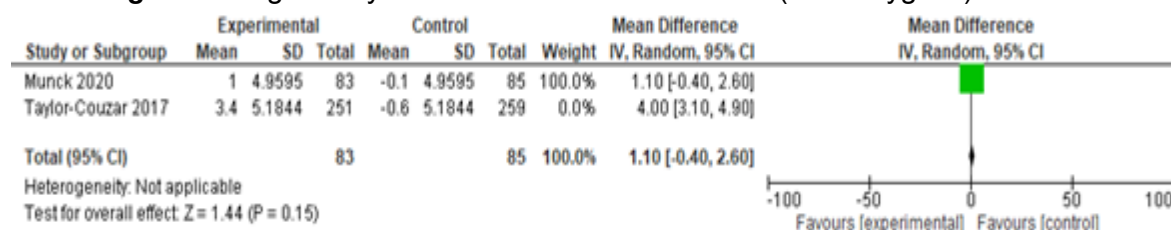
**Anexo figura 35.** Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



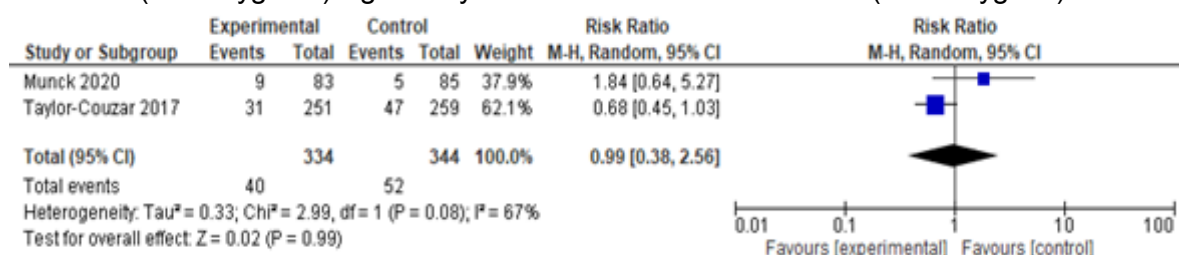
**Anexo figura 36.** Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Cambio absoluto del VEF1. Medición MD (SD). Seguimiento: 12 a 24 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes) Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



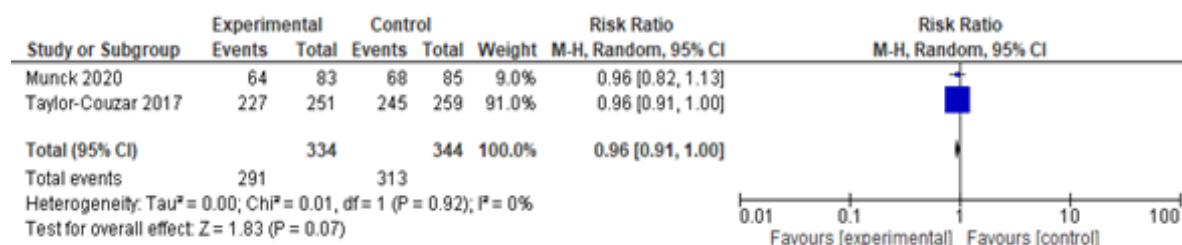
**Anexo figura 37.** Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



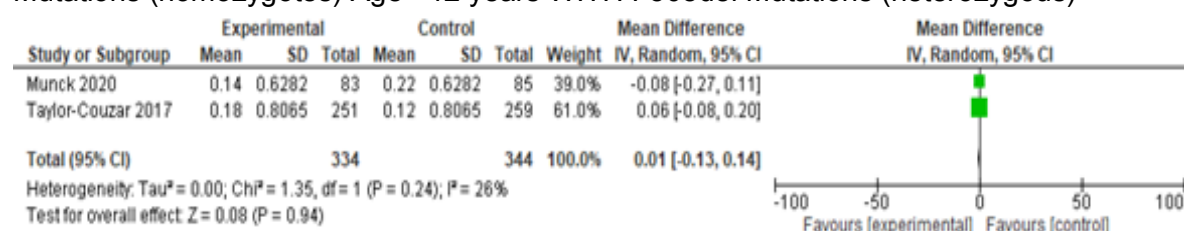
**Anexo figura 38.** Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Eventos adversos severos. Seguimiento: 12 a 24 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes) Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



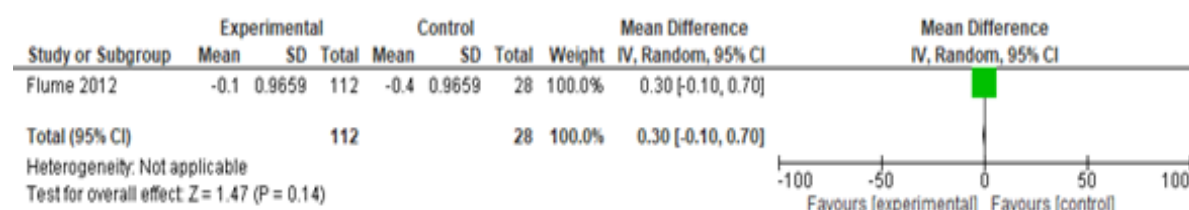
**Anexo figura 39.** Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Eventos adversos moderados y leves. Seguimiento: 12 a 24 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes) Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



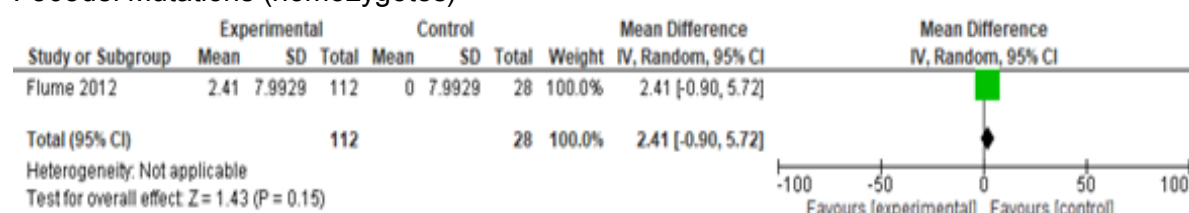
**Anexo figura 40.** Tezacaftor/Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Cambio en el IMC. Medición MD, Seguimiento: 12 a 24 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes) Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (heterozygous)



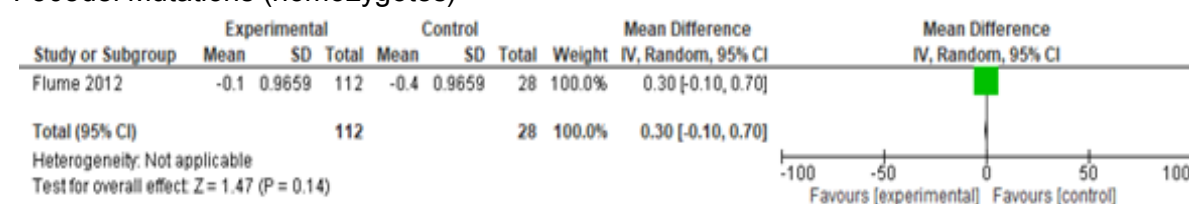
**Anexo figura 41.** Ivacaftor frente a placebo. Desenlace CFQ-R. (Diferencia mínima importante 4 puntos). Medición MD (SD). Seguimiento: 16 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes)



**Anexo figura 42.** Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Cambio relativo del VEF1 respecto al basal. Medición MD (SD). Seguimiento: 16 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes)



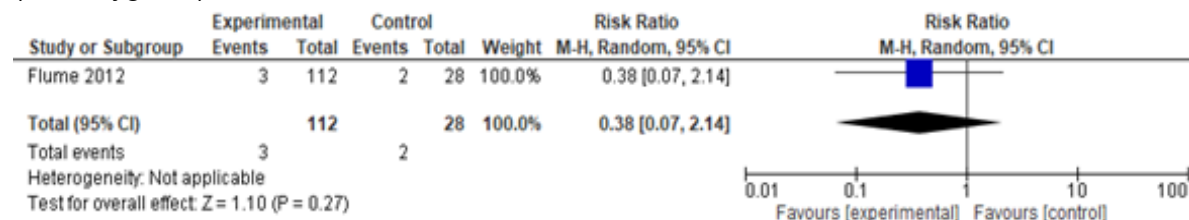
**Anexo figura 43.** Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Cambio absoluto del VEF1 respecto al basal. Medición MD (SD). Seguimiento: 16 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes)



**Anexo figura 44.** Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Eventos adversos graves.

Seguimiento: 16 semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations

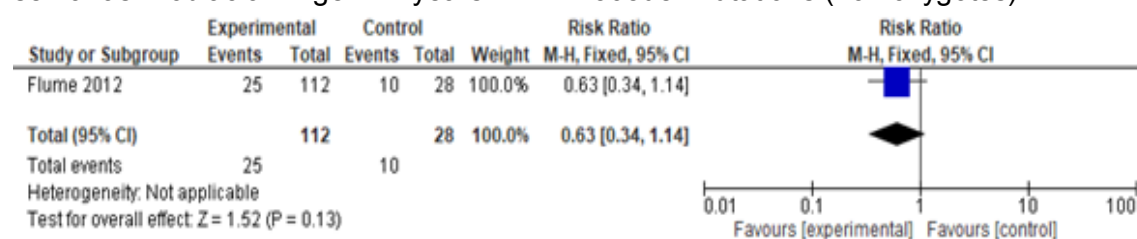
(homozygotes)



**Anexo figura 45.** Ivacaftor frente a placebo. Desenlace Exacerbaciones pulmonares

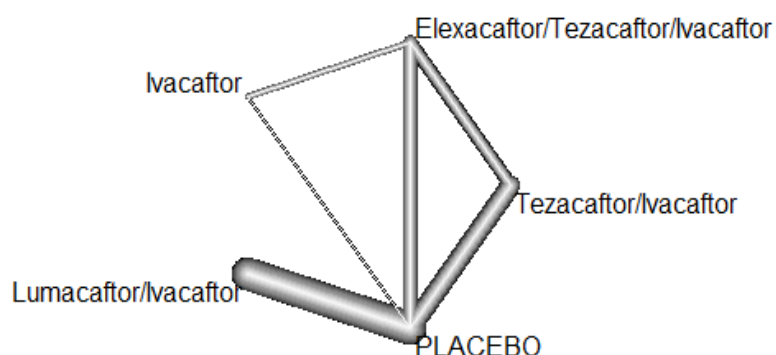
durante el seguimiento. Medido con: Pacientes con exacerbaciones. Seguimiento: 16

semanas. Población: Age  $\geq 12$  years WITH F508del Mutations (homozygotes)

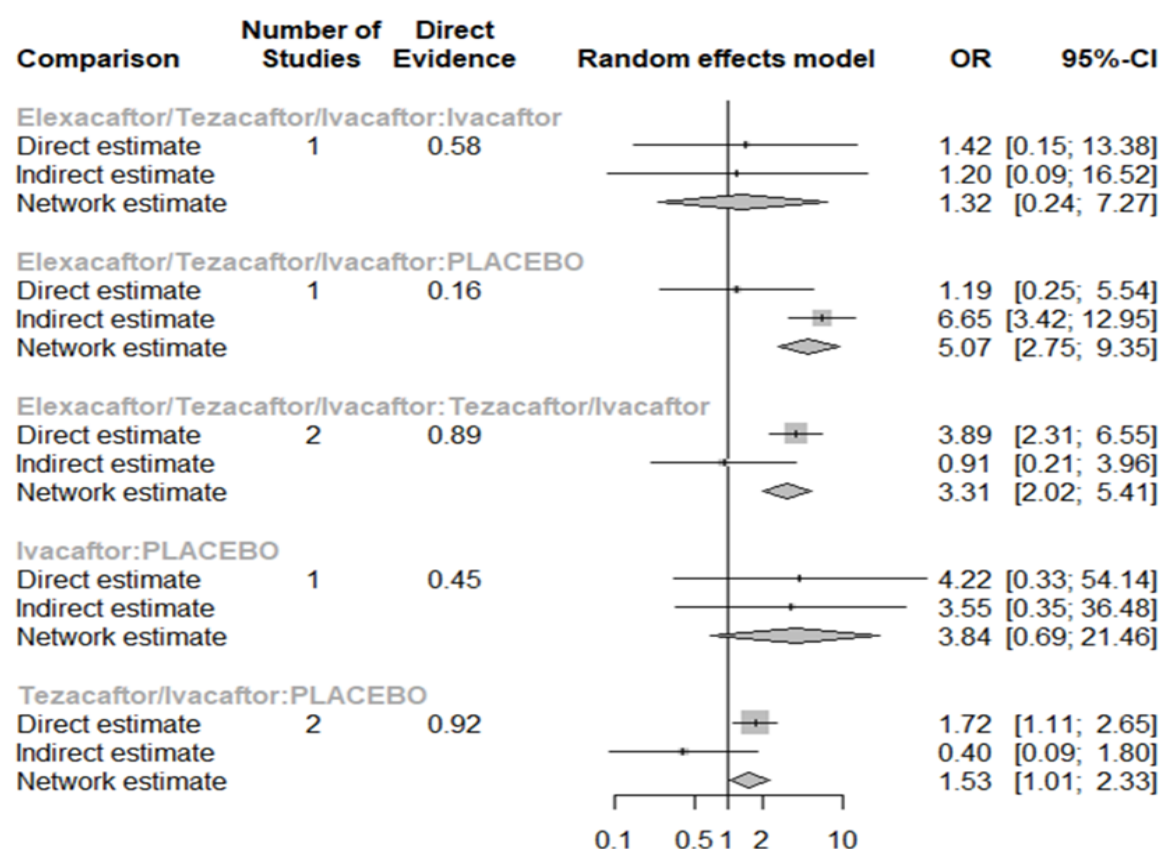


- Comparaciones ENTRE moduladores para personas con fibrosis quística con mutación F508del.

**Anexo figura 46.** Metaanálisis en red del uso de moduladores para el tratamiento de personas con FQ con mutación F508del. Desenlace CFQ-R y VEF1



**Anexo figura 47.** Comparaciones directas e indirectas y en red para el desenlace CFQ-R



**Anexo figura 48.** Comparaciones directas, indirectas y en red frente a placebo para el desenlace CFQ-R

