





No conflicto de intereses.  
Iconografía / diapositivas por Vertex Pharmaceuticals.

# Guión

- Introducción
- Proteína CFTR
- Fisiopatología de la FQ: Mutaciones y defecto proteico
- Tratamientos moduladores de la CFTR
- Conclusiones



# Introducción

- FQ es la enfermedad genética grave más frecuente y letal en raza caucásica que afecta a unas 80.000 personas en todo el mundo.
- Mutaciones en el gen de la CFTR (cromosoma 7, 7q31.2). AR.
- Incidencia: 1 de cada 4.500-6.000 nacidos vivos entre los caucásicos.
- Incidencia Illes Balears (2014)<sup>(1)</sup>: 1/5.853.
- Incidencia portadores<sup>(2)</sup>: 1:20-37.
- Disminución de la incidencia (programas cribado), aumento de la prevalencia (prevalencia media en Europa 0.8 casos/10000 hab)<sup>(3)</sup>.

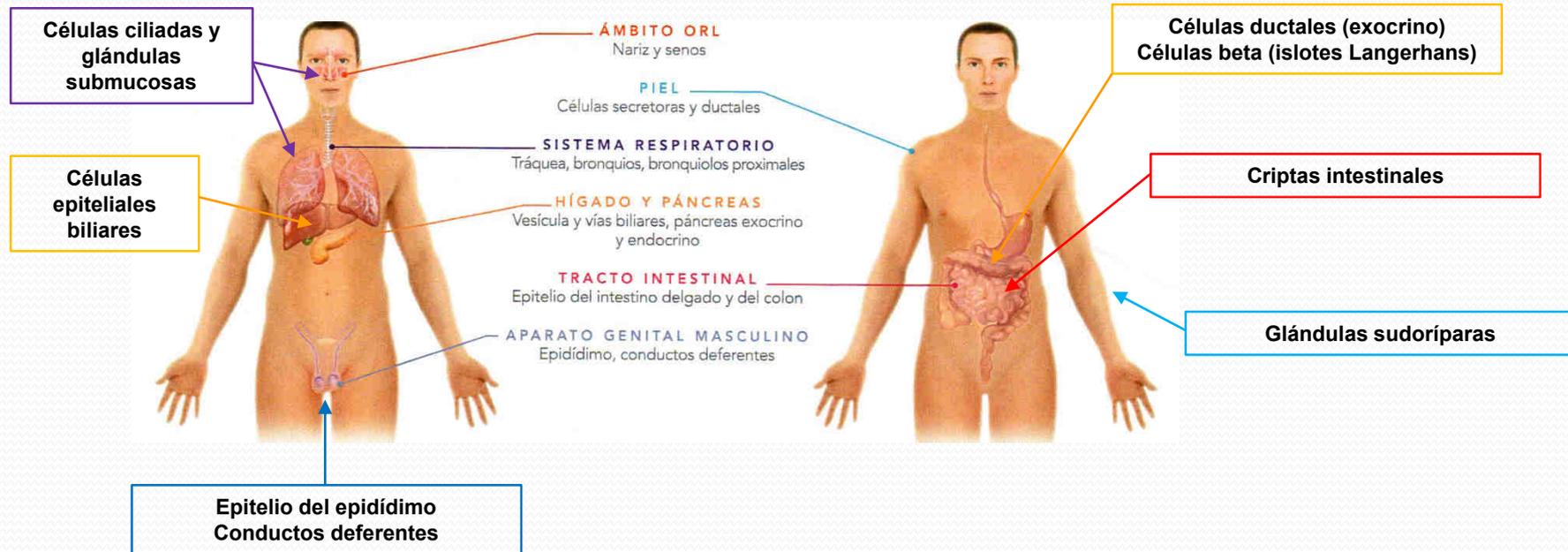
1. *Gartner S et al. ERJ. 2016;48:1265.*

2. *Castellani C et al. J Cyst Fibros. 2010;9:165-78*

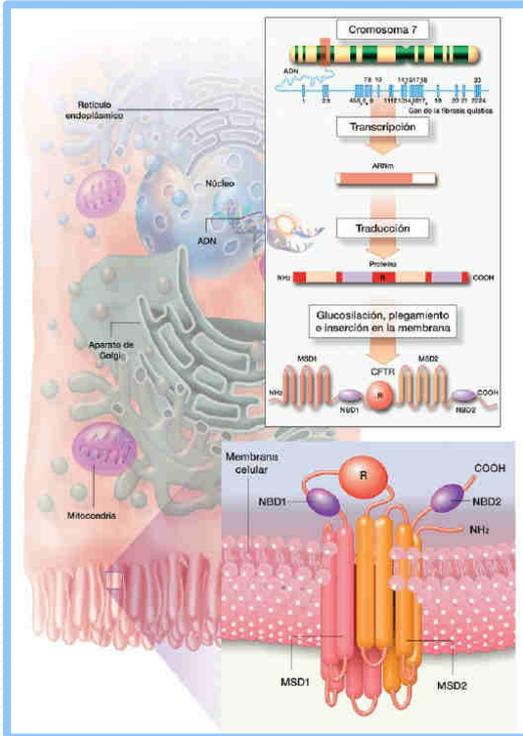
3. *Burger PR et al. ERL 2015;46:133-41.*

# Introducción

## Expresión CFTR en membrana apical de las células epiteliales



# Introducción

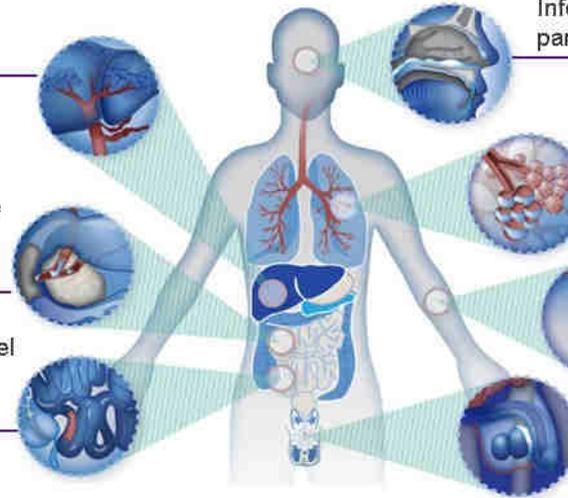


Obstrucción de las vías biliares, cirrosis biliar focal

Insuficiencia pancreática (IP) exocrina, con la consiguiente desnutrición

IP endocrina, con la consiguiente diabetes relacionada con la FQ (DRFQ)

Obstrucciones intestinales, problemas digestivos y retraso del desarrollo/aumento de peso debido a la IP



Infección de los senos paranasales, pólipos nasales

Reducción de la funcionalidad pulmonar, infecciones pulmonares frecuentes, inflamación y neumopatía progresiva

Niveles elevados de cloruro en sudor (Cl<sup>-</sup>)

Esterilidad, ausencia congénita bilateral de conductos deferentes (ACBCD) en los varones

# Introducción

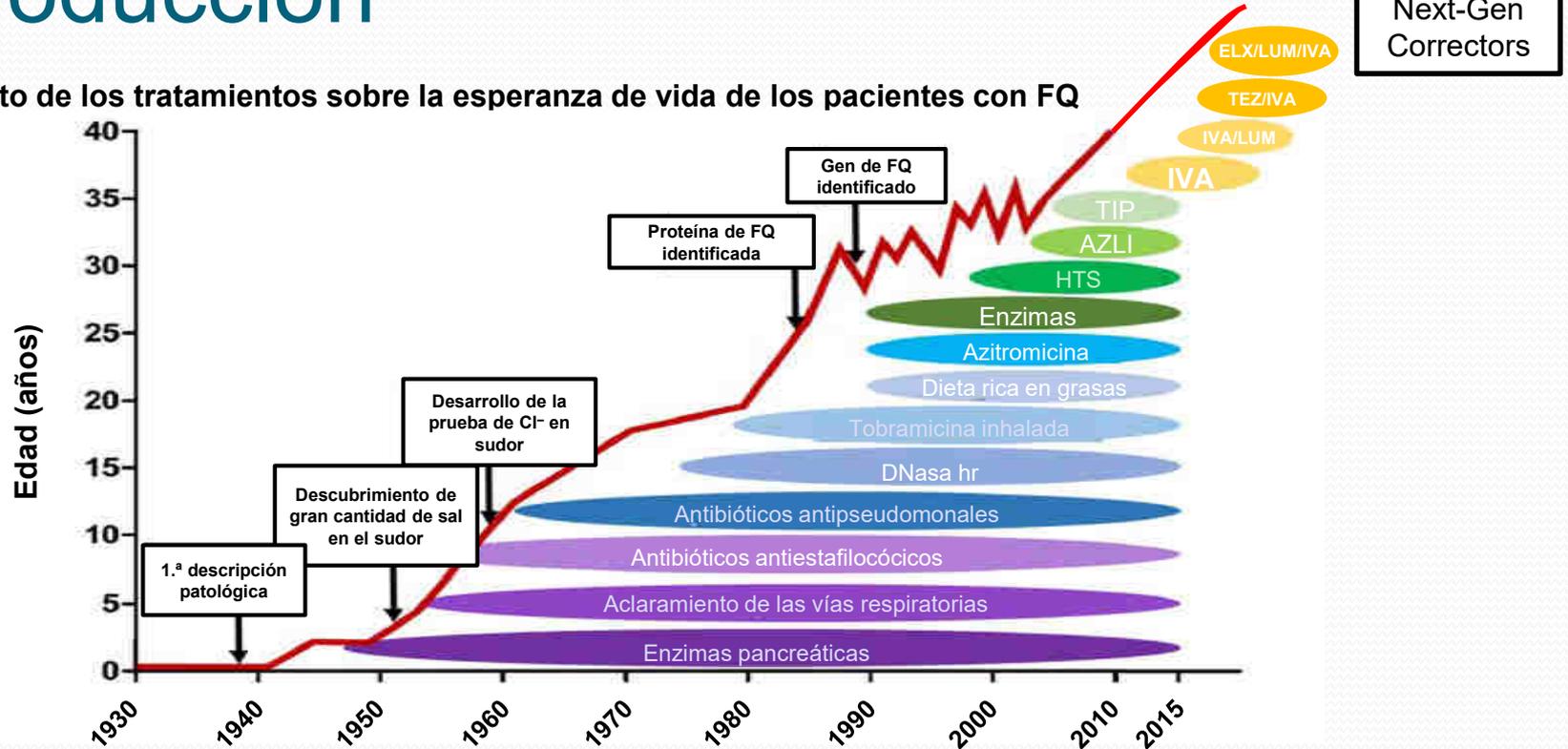
- Enfermedad multisistémica.
- Manejo en unidades especializadas y multidisciplinarias (pediátricas y adultos).
- La enfermedad pulmonar representa el mayor coste sociosanitario.
- Avances en el tratamiento → mediana estimada supervivencia actual > 50 años<sup>(1)</sup>.
- El número de adultos aumentará en un 75% en los próximos 10 años<sup>(2)</sup>.

1. Bell SC et al. *Lancet Respir Med* . 2020;8:65-125

2. Burgel PR et al. *ERJ* 2015;46:133-41

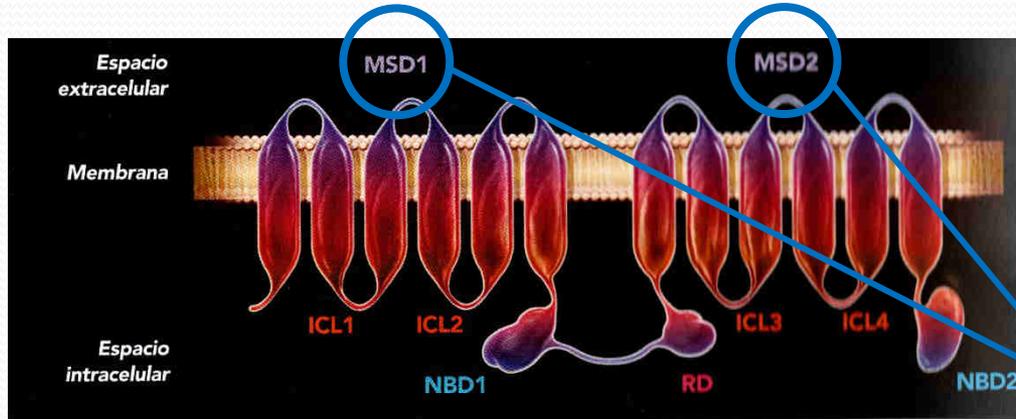
# Introducción

Efecto de los tratamientos sobre la esperanza de vida de los pacientes con FQ



# La proteína CFTR: estructura

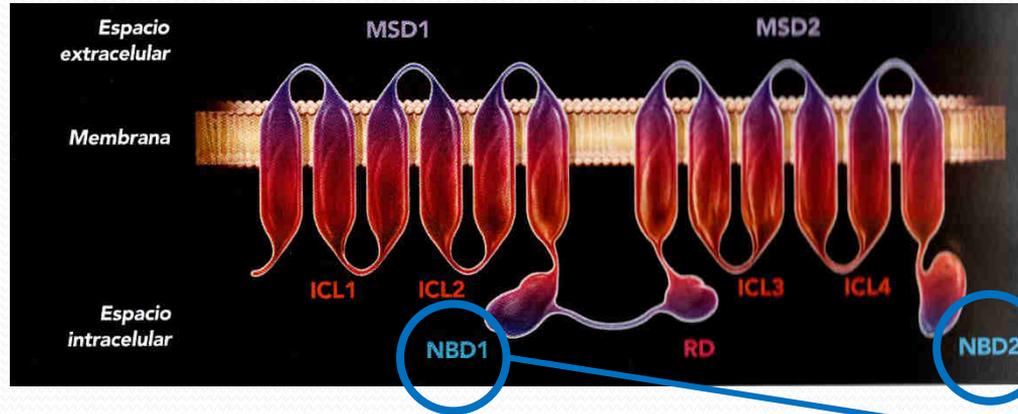
- Glucoproteína transmembrana de 1.480 aa. Peso molecular 168 kDa. Familia de las proteínas ATP-Binding Cassette (ABC) y consta de 5 dominios.



**MSD:** dominio transmembrana (membrana spanning domain)  
**ICL:** bucle intracelular (intracellular loop)  
**NBD:** dominio de enlace a los nucleótidos (nucleotid binding domain)  
**RD:** dominio de regulación (regulation domain)

Helices  $\alpha$  hidrófobas  
Formación del poro  
Aa cargados positivamente  
Entre hélices 7 y 8: 2 sitios  
potenciales de glicosilación

# La proteína CFTR: estructura

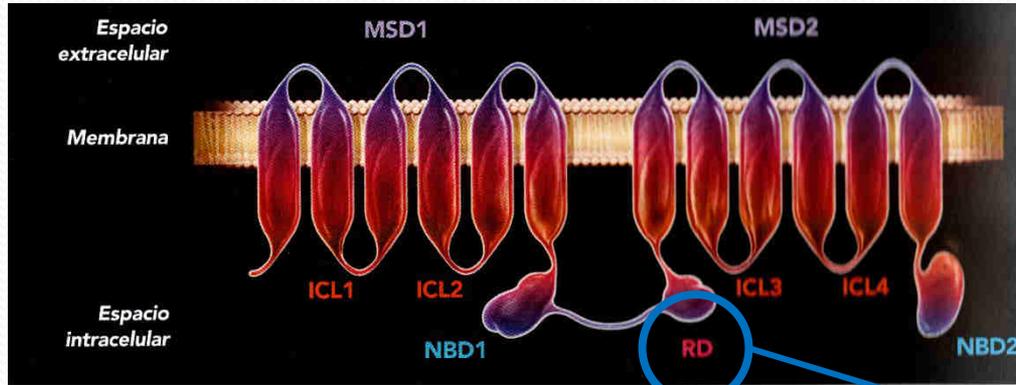


**MSD:** dominio transmembrana (membrana spanning domain)  
**ICL:** bucle intracelular (intracellular loop)  
**NBD:** dominio de enlace a los nucleótidos (nucleotid binding domain)  
**RD:** dominio de regulación (regulation domain)

F508del: reduce la estabilidad de NBD1

Dominios hidrófilos de fijación de nucleótidos.  
Regulación apretura-cierre del canal (dependiente de ATP).

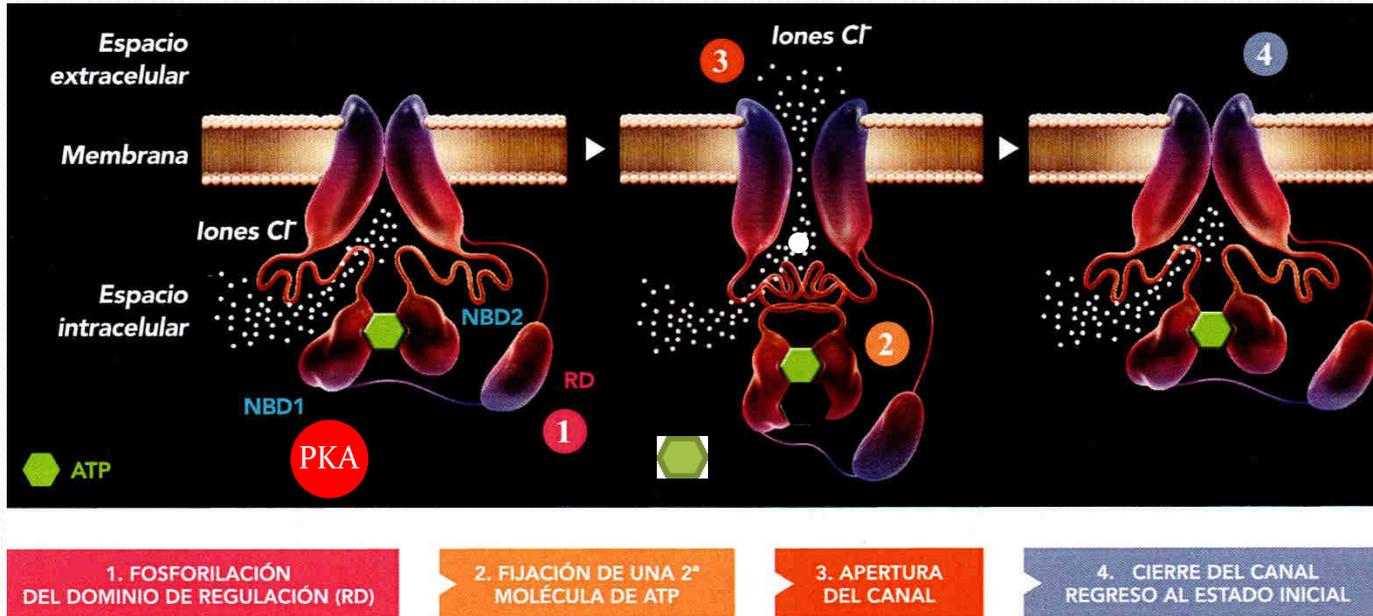
# La proteína CFTR: estructura



**MSD:** dominio transmembrana (membrana spanning domain)  
**ICL:** bucle intracelular (intracellular loop)  
**NBD:** dominio de enlace a los nucleótidos (nucleotid binding domain)  
**RD:** dominio de regulación (regulation domain)

Dominio hidrófilo citoplasmático de regulación.  
Conecta NBD1 y 2.  
Controla la apertura y cierre del canal (fosforilación de PK).

# La proteína CFTR: función

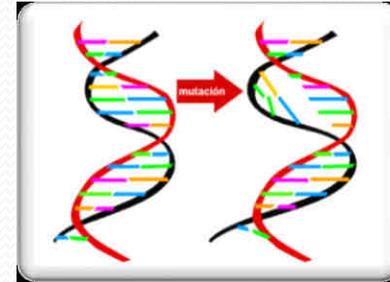


# La proteína CFTR: función

- **Canal de Cloro.** Características específicas de actividad (regulada AMPc), de selectividad (aniones monovalentes) y permeabilidad (iones  $\text{Cl}^-$ ).
- **Transportador transmembrana.** Aniones poliatómicos ( $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{HCOO}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ). Transporte GSH (glutati3n reducido) (propiedad intrínseca de la CFTR).
- **Regulador de otros canales i3nicos.**
  - Negativamente ENaC (canales de Na epiteliales)
  - Positivamente canales  $\text{Cl}^-$  dependientes de AMPc (ORCC)
  - Otros canales posibles: canales  $\text{Cl}^-$  activados por  $\text{Ca}^{2+}$ , canales de potasio ROMK, acuaporinas, intercambiadores  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ )

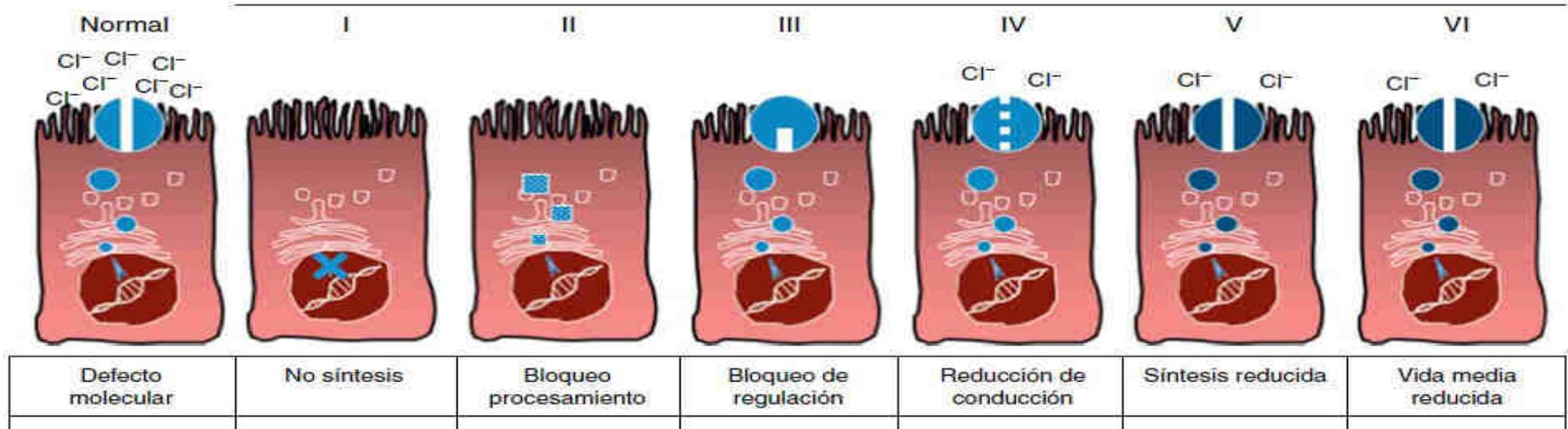
# Mutaciones y defecto proteico

- Identificadas  $\approx$  2.000 mutaciones del gen de la CFTR.
- Aprox. 240 mutaciones causantes de FQ<sup>(1)</sup>.
- Cystic Fibrosis Mutation Database.
- Primera mutación descrita y la más frecuente: F508del.
- En España
  - 1ª c.1521\_1523delCTT (p.Phe508del): frecuencia media 50-60%. Mutación clase II.
  - 2ª c.1624G>T (p.Gly542X) (4-8%) (cambio aminoácido de las proteínas, codón de parada). Mutación clase I.
  - 3ª c.3909C>G (p.Asn1303Lys) (2-4%). Mutación clase II.



# Mutaciones y defecto proteico

Clase de mutación



La nueva clasificación incluye 7 clases (la Clase I ahora se divide en Clase I [sin síntesis proteica debido al codón de terminación] y la Clase VII [sin síntesis debido a ARNm no maduro])<sup>(1)</sup>

# Mutaciones y defecto proteico

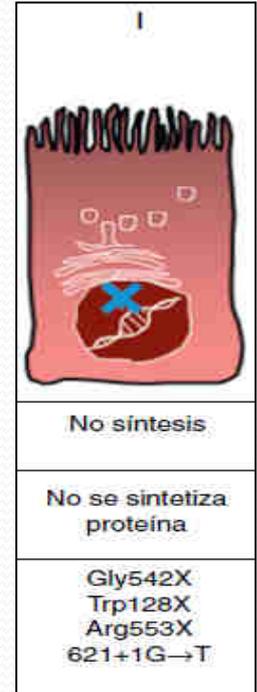
- Mutaciones de clase VII (o IA)
  - Mutaciones no rescatables.
  - Grandes deleciones.
  - Mismo resultado que las mutaciones clase I (ausencia de CFTR). Defecto cuantitativo.
  - Mutaciones graves (igual que I, II y III)

VII

No síntesis (no mRNA)
No se sintetiza proteína
dele2,3(21kb) 1717-1G→A

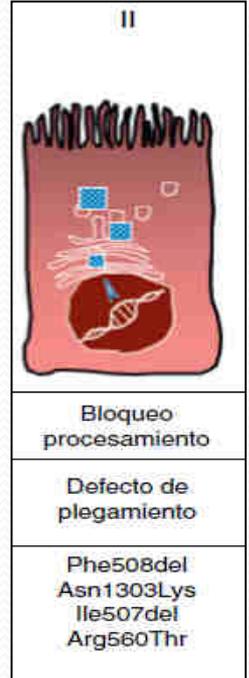
# Mutaciones y defecto proteico

- Mutaciones tipo I (o IB)
  - Codón de parada prematuro en el ARNm.
  - Impiden la traducción de la proteína al completo.
  - Proteína producida corta y no funcionante.
  - Defecto cuantitativo.
  - Tipos de mutaciones: *nonsense*, *frameshift*.
  - Aproximadamente un 5-10% de los casos de FQ son debidos a mutaciones de clase I.
  - No existen tratamientos aprobados en la actualidad.



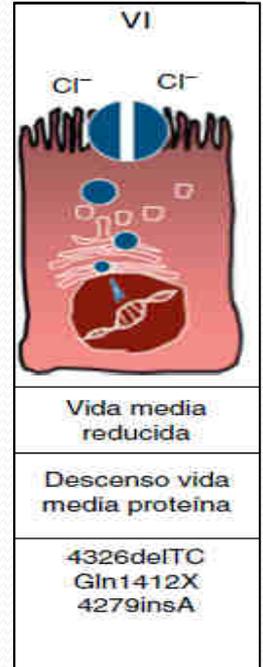
# Mutaciones y defecto proteico

- Mutaciones tipo II
  - Codifican para una proteína mal plegada, estructuralmente anormal.
  - Se elimina por el retículo endoplásmico antes de llegar a la superficie celular.
  - Defecto cuantitativo.
  - Tipos de mutaciones: *missense*, *deletion*.
  - A este grupo pertenece la F508del.



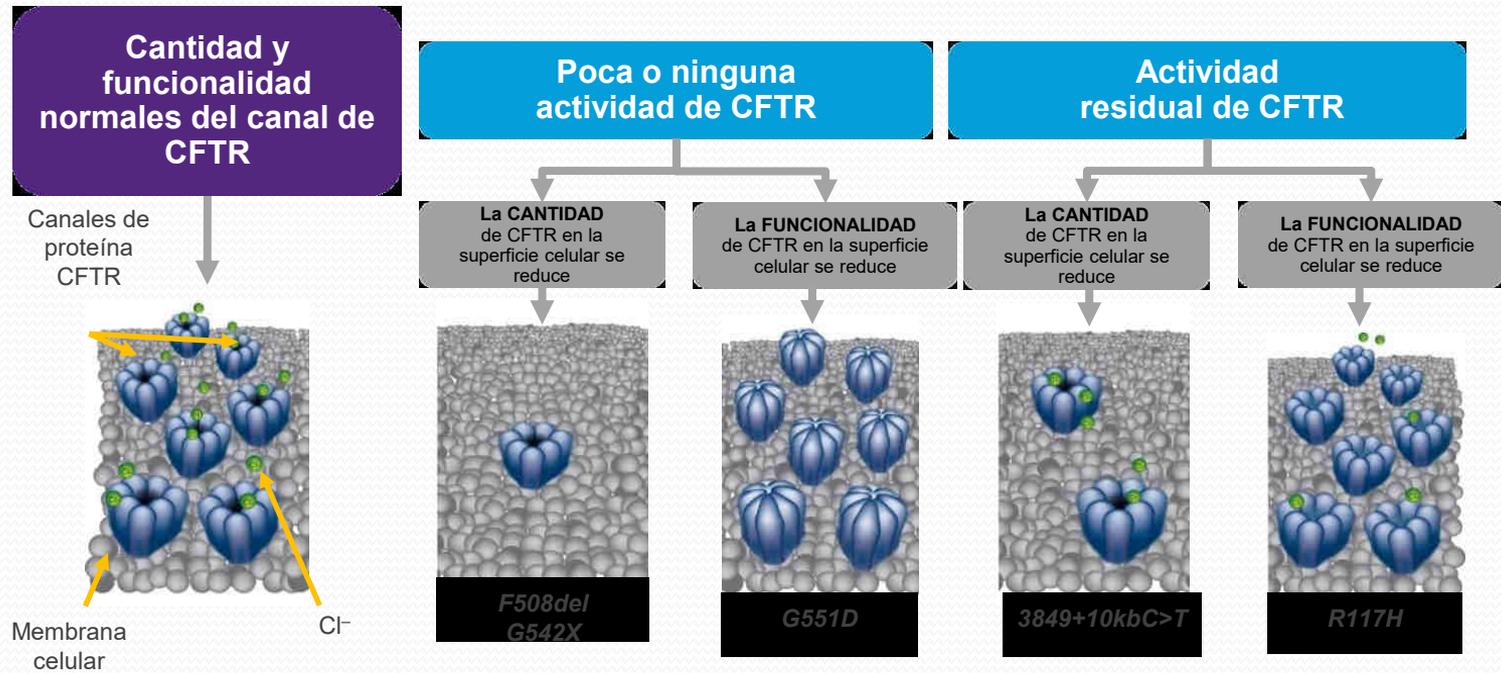
# Mutaciones y defecto proteico

- **Mutaciones de clase III-VI:** las proteínas llegan a la superficie de la célula pero no funcionan adecuadamente.
- **Mutaciones clase III:** disminuida la activación del canal y permanecen cerradas. No hay respuesta a la estimulación por AMPc. Defectos cualitativos. Tipos: *missense*, cambio de aa.
- **Mutaciones clase IV:** la proteína se encuentra en su posición, pero hay disminución de la conductibilidad de los iones a través del canal. Tipos: *missense*, cambio de aa.
- **Mutaciones clase V:** síntesis reducida de CFTR (menor nº en membrana). Tipos de mutaciones: *splicing*.
- **Mutaciones clase VI:** inestabilidad de la proteína (vida media acortada) que provoca un incremento en su recambio. Pueden dañar la regulación de los canales vecinos. Tipos de mutaciones: *missense*, cambio aa.



# Mutaciones y defecto proteico

Distintas mutaciones del gen provocan una disfunción del canal de CFTR<sup>(1,2)</sup>



1. Zielenski J. *Respiration*. 2000;67(2):117–33

2. Van Goor F. et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(46):18843–8

# Modificadores de la CFTR

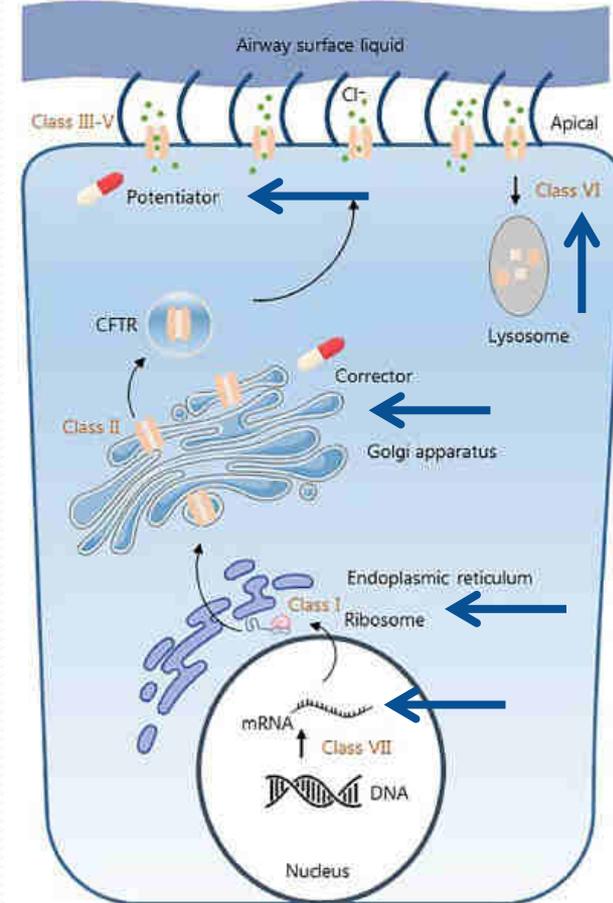


- Pequeñas moléculas que permiten el procesamiento de la proteína CFTR.
- Administración oral (comprimidos / granulados).
- Metabolización hepática (inductores / inhibidores CYP3A). Evitar consumo concomitante con inhibidores del CYP3A: fármacos (azoles, macrólidos ...), pomelo, naranjas amargas. Necesidad ajuste de dosis.
- Bien tolerados. EA frecuentes: tos, aumento esputo, nasofaringitis, infecciones respiratorias, odinofagia, cefalea, dolor abdominal, náuseas, diarreas, elevación transaminasas, *rash* cutáneo.
- Y si... son carísimos!

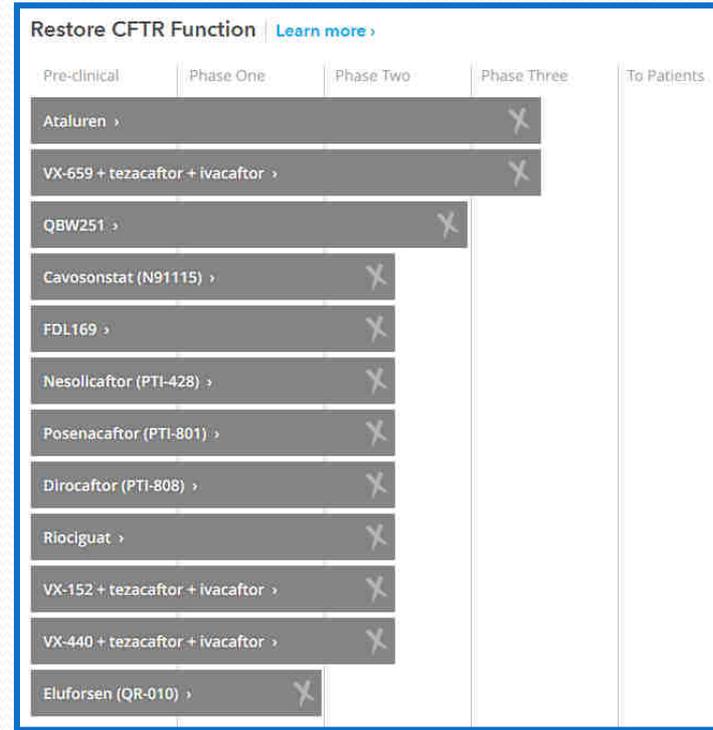


# Modificadores de la CFTR

- **Amplificadores:** aumentan en nº de proteína CFTR inmadura.
- **Supresores del codón de parada prematuro (PSC)** (mutación clase I). “Translational read-through”. Ej. Ataluren.
- Fármacos **correctores** de la CFTR: corregir el tráfico de la proteína con defectos en el plegamiento (mutaciones tipo II). Posibles mecanismos: 1) estabilizar interacciones NBD1 con *loops* 1 y 4; 2) estabilizar NBD2 e interacción con otros dominios; y 3) estabilizar NBD1. Ej. Lumacaftor, Tezacaftor.
- Fármacos **potenciadores** (mutaciones clase III a la V). Facilitan el aumento del transporte de  $\text{Cl}^-$  al potenciar la probabilidad de apertura del canal de la CFTR en la superficie celular. Ej. Ivacaftor.
- **Estabilizadores:** reducen el “recambio” de CFTR en la superficie celular. Ej. Mutaciones VI.



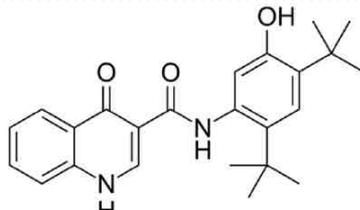
# CFF Drug Development Pipeline (2021)



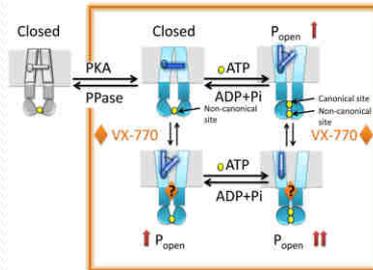
# Tratamiento mutaciones clase III

## Ivacaftor (VX-770) (Kalydeco® - Vertex Pharmaceuticals)

- Primer modulador de CFTR aprobado por la FDA (2012).
- **Mecanismo de acción:** Aumenta el transporte de cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) mediado por CFTR facilitando la apertura del canal e incrementando el tiempo de apertura.
- **Indicaciones:** adultos y niños con determinadas mutaciones clase III (*gating*): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R o una mutación clase IV (R117H). Aproximadamente 8% de pacientes con CF.



Chemical structure of Ivacaftor.



1. Quon BS & Rowe SM. *BMJ* 2016;352:i959
2. Kalydeco (ivacaftor). *Ficha del producto*
3. Eckford PD et al. *J Biol Chem* 2012;287:39-49

# Tratamiento mutaciones clase III

- **Estudio STRIVE<sup>(1)</sup>**

- 161 pacientes  $\geq$  12 años (83 T vs 78 P) 

- **Estudio ENVISION<sup>(2)</sup>**

- 52 niños entre 6 y 11 años. 

Pacientes con al menos 1 mutación Gly551Asp (G551D)

FEV<sub>1</sub> 40-90%

Ivacaftor 150 mg 2 veces al día vs placebo durante 48 semanas

Tras completar las 48 semanas se les ofreció continuar en estudio abierto longitudinal:

**estudio PERSIST** durante 96 semanas

- Grupo Ivacaftor

- Mejoría ppFEV<sub>1</sub> del 10.6% a la semana 24 (EPP)
- Mejoría de los niveles de Cl<sup>-</sup> en sudor (-48.7 mmol/L media).
- Mejoría calidad de vida (CFQ-R) ( $\uparrow$  5.9 vs  $\downarrow$  2.7).
- Reducción del riesgo de agudizaciones un 55%.
- Aumento de peso (2.7Kg).

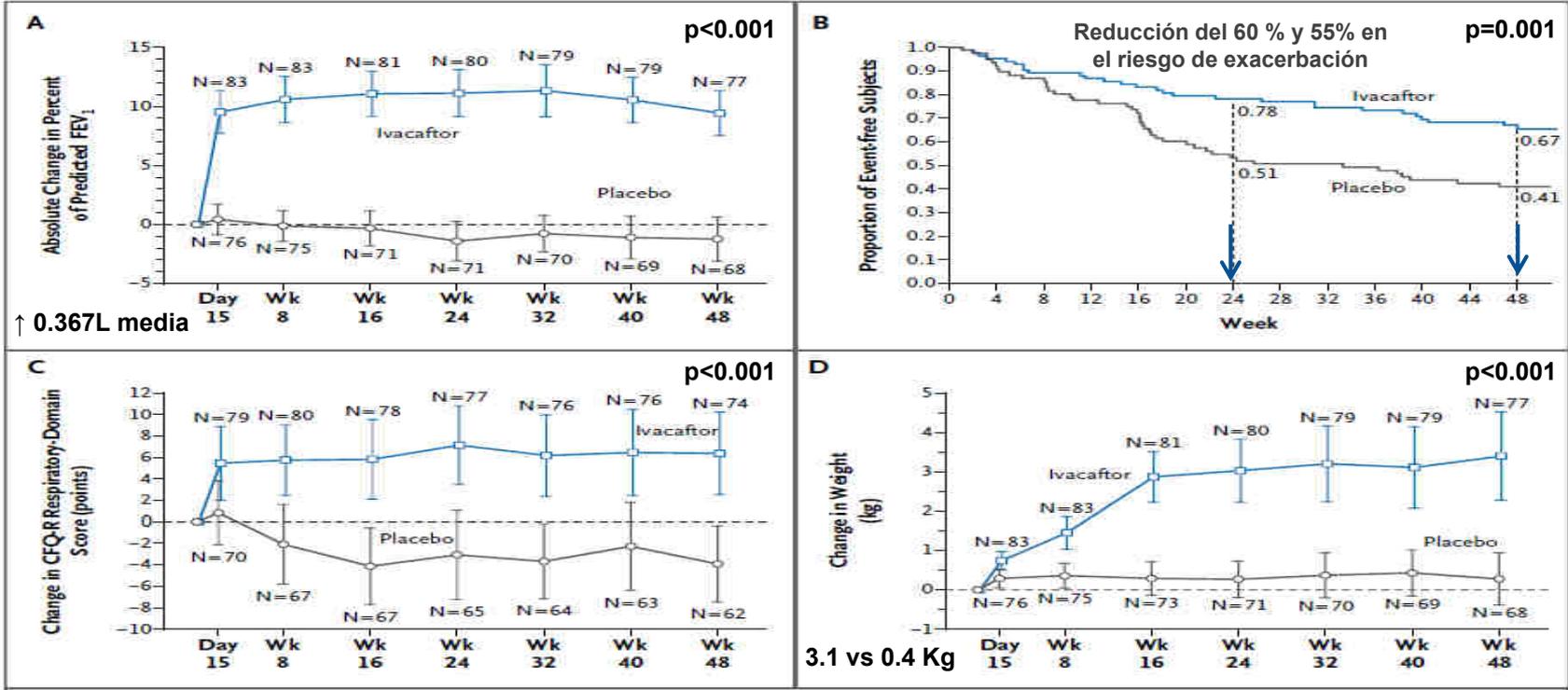
- Grupo Ivacaftor

- Resultados superponibles.
- No cambios en la calidad de vida ni en la tasa de agudizaciones.

1. Ramsey. NEJM.2011;365:1663-72

2. Davies. AJRCCM.2013;187:1219-25

# Tratamiento mutaciones clase III



# Tratamiento mutaciones clase III



## Estudio de extensión, abierto, de 96 semanas de duración de los estudios de fase III STRIVE y ENVISION

- Se inscribió a 144 adolescentes/adultos ( $\geq 12$  años) de STRIVE y 48 niños (6–11 años) de ENVISION
- Los pacientes recibieron IVA 150 mg c12h más sus tratamientos recetados para la FQ
- Los pacientes que recibieron placebo en el estudio anterior recibieron desde el principio IVA

- **Principal**

- Evaluar el perfil de seguridad de ivacaftor a largo plazo

- **Secundarios**

- Cambio absoluto desde el inicio en:
  - ppFEV<sub>1</sub>
  - Peso corporal
  - Índice de masa corporal (IMC)
  - Puntuación en el dominio respiratorio del CFQ-R
- Aparición de ExP

# Tratamiento mutaciones clase III

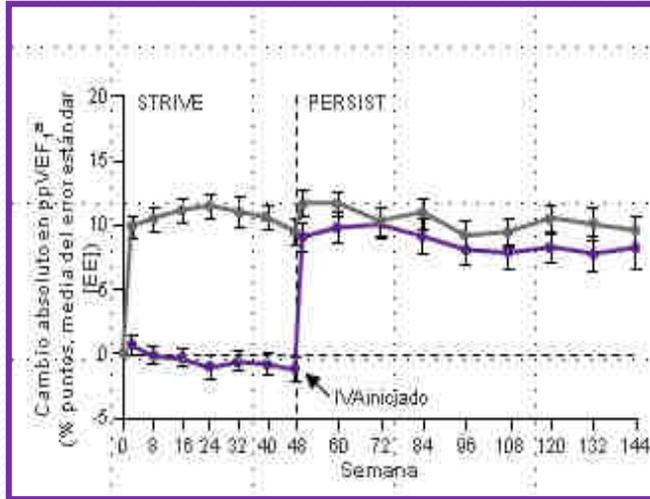


	Placebo → ivacaftor (N=89)*			Ivacaftor → ivacaftor (N=103)†		
	Placebo (STRIVE/ENVISION)	Ivacaftor, day 1 to week 48 (PERSIST)	Ivacaftor, week 48–96 (PERSIST)	Ivacaftor, day 1 to week 48 (STRIVE/ENVISION)	Ivacaftor, week 48–96 (PERSIST)	Ivacaftor, week 96–144 (PERSIST)
<b>Summary of AEs</b>						
Patients with any AE	89 (100%)	82 (92%)	81 (91%)	102 (99%)	100 (97%)	95 (92%)
Patients with any SAE	33 (37%)	15 (17%)	19 (21%)	20 (19%)	23 (22%)	25 (24%)
Patients with any AE leading to discontinuation	0	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0
<b>In any group receiving ivacaftor therapy: AEs occurring in ≥10% of patients</b>						
Pulmonary exacerbation	53 (60%)	30 (34%)	35 (39%)	38 (37%)	46 (45%)	46 (45%)
Cough	46 (52%)	27 (30%)	16 (18%)	37 (36%)	32 (31%)	27 (26%)
Upper respiratory tract infection	14 (16%)	18 (20%)	12 (14%)	22 (21%)	19 (18%)	30 (29%)
Headache	15 (17%)	11 (12%)	7 (8%)	24 (23%)	14 (14%)	17 (17%)
Oropharyngeal pain	19 (21%)	13 (15%)	11 (12%)	22 (21%)	9 (9%)	11 (11%)
Nasal congestion	14 (16%)	7 (8%)	9 (10%)	21 (20%)	7 (7%)	4 (4%)
Nasopharyngitis	11 (12%)	10 (11%)	7 (8%)	16 (16%)	10 (10%)	11 (11%)
Pyrexia	14 (16%)	10 (11%)	7 (8%)	14 (14%)	10 (10%)	9 (9%)
Diarrhoea	9 (10%)	5 (6%)	2 (2%)	14 (14%)	9 (9%)	3 (3%)
Abdominal pain	11 (12%)	7 (8%)	3 (3%)	15 (15%)	7 (7%)	4 (4%)
Sinusitis	8 (9%)	8 (9%)	4 (5%)	9 (9%)	11 (11%)	8 (8%)
Haemoptysis	15 (17%)	3 (3%)	7 (8%)	8 (8%)	9 (9%)	11 (11%)
Nausea	9 (10%)	3 (3%)	2 (2%)	11 (11%)	7 (7%)	6 (6%)
Rash	6 (7%)	4 (5%)	2 (2%)	13 (13%)	4 (4%)	3 (3%)
Rales	11 (12%)	5 (6%)	7 (8%)	11 (11%)	5 (5%)	5 (5%)
Productive cough	9 (10%)	13 (15%)	4 (5%)	6 (6%)	8 (8%)	2 (2%)

## Efectos adversos más frecuentes:

- Cefalea (24%).
- Odinofagia (22%).
- Congestión nasal (20%).
- Dolor abdominal (16%) y diarrea (13%).
- 6% elevación asintomática de enzimas hepáticos.

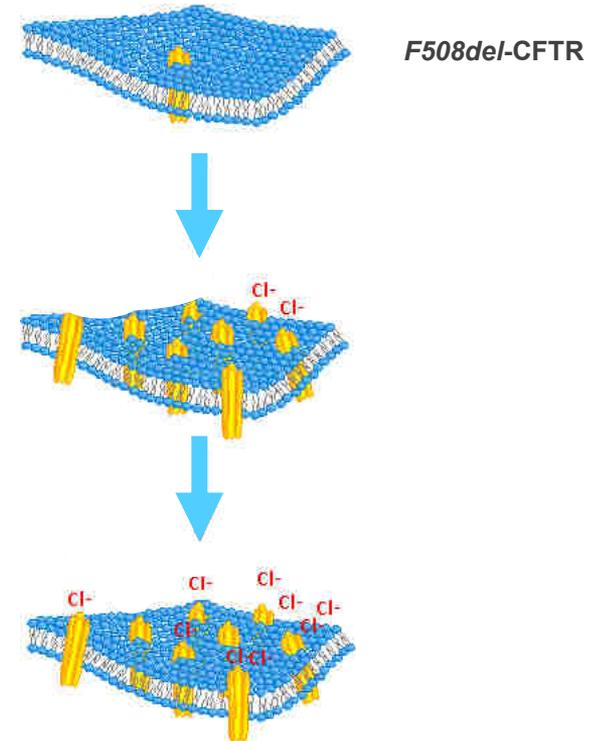
# Tratamiento mutaciones clase III



Mejoría en la función pulmonar (FEV1), de los síntomas respiratorios, ganancia de peso y mejora calidad de vida (CFQ-R).

# Tratamientos combinados

- La mutación *F508del* afecta al procesamiento/tráfico de proteínas CFTR (clase II), lo que da lugar a pocos o ningún canal de CFTR en la superficie celular<sup>(1)</sup>
- Lumacaftor e ivacaftor trabajan juntos para mejorar el transporte de Cl<sup>-</sup> de *F508del*-CFTR mediante dos mecanismos distintos<sup>(1,2)</sup>
  1. Lumacaftor aumenta la cantidad de proteína *F508del*-CFTR funcional en la superficie celular<sup>1</sup>
  2. Ivacaftor aumenta la probabilidad de apertura de los canales de CFTR<sup>(2)</sup>



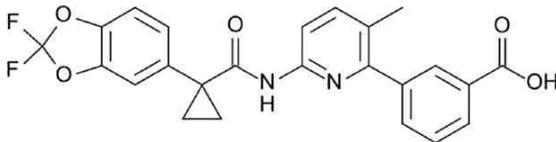
1. Van Goor F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(46):18843–8

2. Van Goor F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(44):18825–30.

# Tratamientos combinados

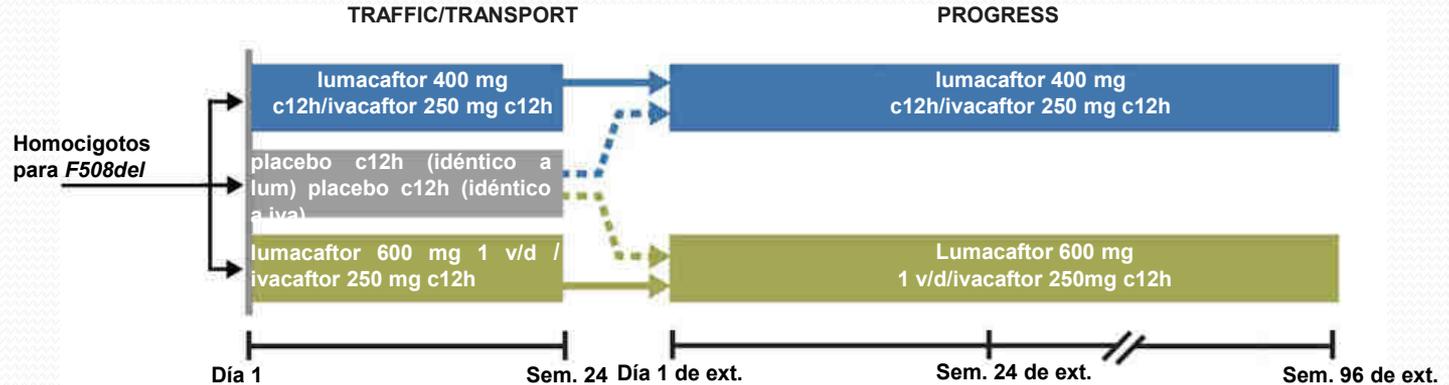
## Lumacaftor (VX-809)/Ivacaftor (Orkambi®) – Vertex

- Primera combinación aprobada por la FDA y la EMA (2015).
- **Mecanismo de acción<sup>(1)</sup>**: repara el ensamblaje aberrante de la proteína, mediado por la unión NBD1:ICL4, lo que mejora el procesamiento y estabilidad de la proteína, por lo que aumenta su número en la superficie celular.
- Indicado para el tratamiento de pacientes FQ  $\geq 2$  años homocigotos FD508.
- Datos en vida real muestran variación en la respuesta clínica en pacientes con mismo genotipo y EA (respiratorios y tolerancia) que pueden llevar a suspender el tratamiento (interacción entre el metabolismo de ambos componentes).



Chemical structure of Lumacaftor.

# Tratamientos combinados



## Criterios de aptitud clave

Edad  $\geq 12$  años, diagnóstico confirmado de FQ

Homocigotos para *F508del-CFTR*

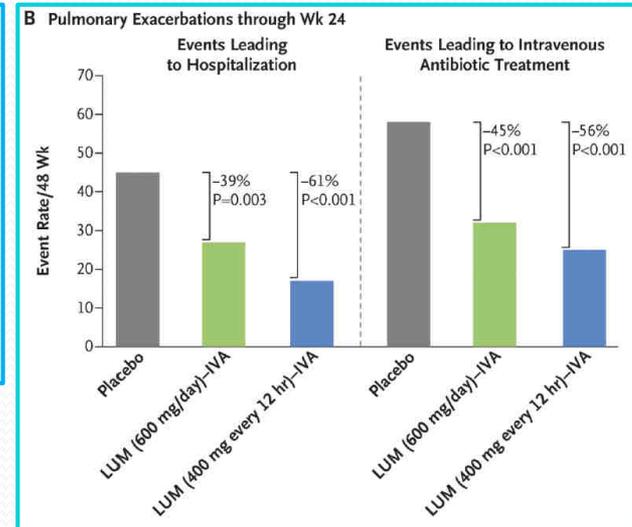
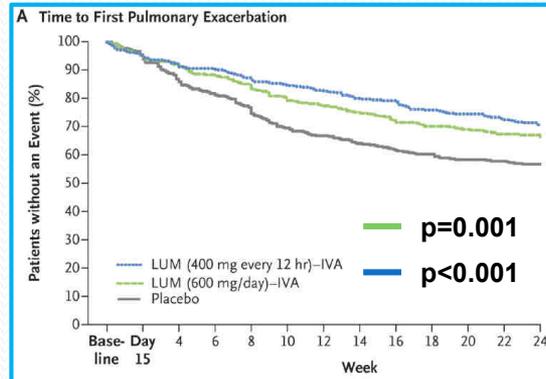
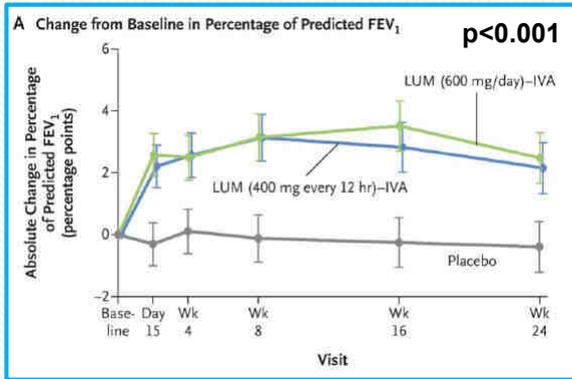
ppVEF<sub>1</sub>  $\geq 40$  % a  $\leq 90$  % en la selección

# Tratamientos combinados

## **Estudios TRAFFIC (ECG ambulatorio) / TRANSPORT (farmacocinética adolescentes)**

- Ensayos fase III, aleatorizados, doble ciego y control con placebo.
- 1.108 pacientes FQ,  $\geq 12$  años, FEV1 40-90% predicho y clínicamente estables. 24 semanas de duración.
- Excluidos: colonización por *B. cepacia*, *B. dolosa* o *Mycobacterium abscesus* y pacientes con 3 o más pruebas de función hepática anómala.
- Resultados: mejoría del FEV1, disminución el riesgo de exacerbaciones y las exacerbaciones con necesidad de tratamiento ATB ev.
- Incidencia de reacciones adversas respiratorias (molestias torácicas, disnea...) fue del 26.3% (vs 17% de los pacientes tratados con placebo).

# Tratamientos combinados



- 600 mg Lum / 250 mg Iva
- 400 mg Lum / 250 mg Iva

# Tratamientos combinados

## Estudio PROGRESS

- Incluyó pacientes de los 2 ensayos previos.
- Evaluar eficacia y seguridad a largo plazo (96 semanas).
- Perfil de seguridad consistente.
- Los beneficios en función pulmonar, estado nutricional y tasas de exacerbaciones se mantuvieron hasta 120 semanas de tratamiento.
- Frenó la caída del ppFEV<sub>1</sub> en un 42% respecto a evolución de pacientes de la “vida real”.

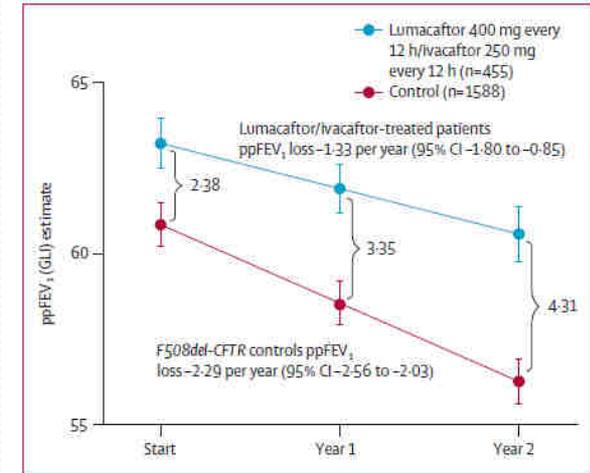


Figure 3: Estimated annual rate of ppFEV<sub>1</sub> decline with lumacaftor 400 mg every 12 h/ivacaftor 250 mg every 12 h-treated patients compared with a matched control group

The lines shown are calculated slopes for annualised rates of decline in each group. A significant difference between groups in the rate of lung function decline was observed ( $p < 0.001$ ). Post-baseline data were limited to 2 years; visits occurring at 21 days of treatment initiation baseline or earlier were excluded from the analysis. GLI=Global Lungs Initiative. ppFEV<sub>1</sub>=percent predicted forced expiratory volume in 1 second. Bars show standard error.

# Tratamientos combinados

## Tezacaftor (VX-661) – Ivacaftor (Symkevi<sup>®</sup> - Vertex)

- Aprobado por la FDA y EMA (2018).
- Corrector de 2<sup>a</sup> generación, modificado a partir de la estructura de Lumacaftor. Mejoría de la farmacocinética y menos efectos secundarios<sup>(1-2)</sup>.
- **Mecanismo de acción:** Tezacaftor es un corrector selectivo de CFTR que corrige el ensamblaje aberrante de la proteína (mediado por la interacción NBD1:ICL4) y facilita el procesamiento celular de las formas de CFTR para aumentar la cantidad de proteína en superficie celular.
- En cultivos células epiteliales bronquiales, TEZ sólo y TEZ/IVA mejora el transporte de cloro, mejora la fluidez moco y el batido ciliar<sup>(3)</sup>.

1. Guerra L et al. *Expert Opin. Drug Discov.* 2020;15:873-891

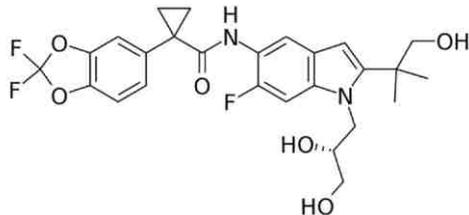
2. Donaldson SH et al. *AJRCCM.*2018;197:214-224

3. Shiferaw D et al. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2019;15:1029-40

# Tratamientos combinados

## Tezacaftor (VX-661) – Ivacaftor (Symkevi<sup>®</sup> - Vertex)

- Indicaciones: pacientes FQ  $\geq$  6 años. Homocigotos FD508 o heterocigotos FD508 + una de las siguientes mutaciones con función residual: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A $\rightarrow$ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272-26A $\rightarrow$ G y 3849+10kbC $\rightarrow$ T<sup>(1)</sup>.
- En EUA se incluyen 12 mutaciones más: E56K, R74W, A1067T, E193K, D110H, R347H, D110E, F1052V, F1074L, K1060T, D170N, E831X

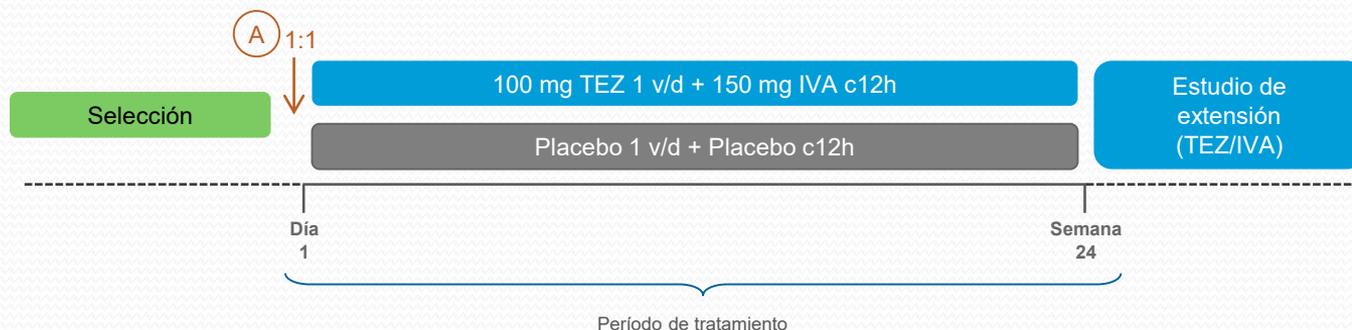


Chemical structure of Tezacaftor.

1. *European Medicines Agency. Symkevi*
2. *FDA. Symdeco*

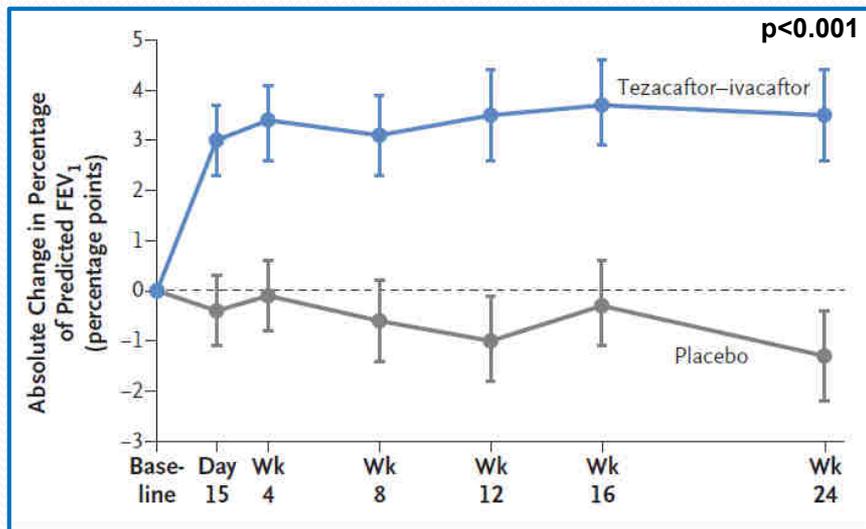
# Tratamientos combinados

- **Estudio EVOLVE.** Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico. N=510 pacientes.
- Pacientes con FQ de  $\geq 12$  años, homocigotos para la mutación *F508del-CFTR*



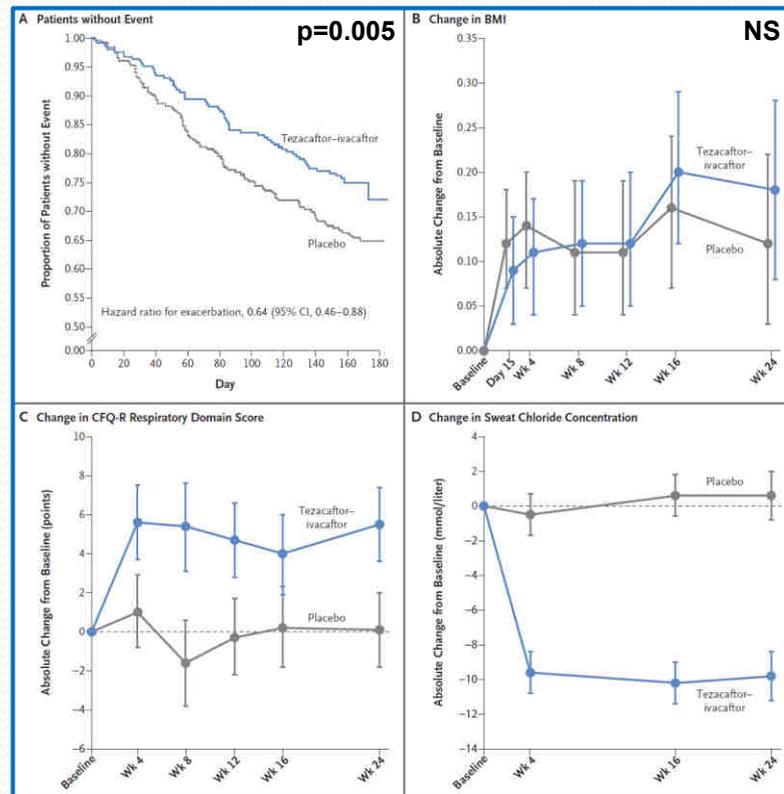
- Criterio de valoración principal: cambio absoluto en el ppFEV<sub>1</sub> desde el inicio hasta la semana 24.

# Tratamientos combinados



**Figure 1.** Absolute Change from Baseline in the Percentage of the Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV<sub>1</sub>).

Data are least-squares means, and I bars indicate 95% confidence intervals. The dashed line indicates no change from baseline.



# Triple terapia

## **Elexacaftor (VX-445)/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikfata<sup>®</sup> - Vertex)**

- Aprobado por la FDA (2019) y EMA (2020).
- Elexafactor: corrector nueva generación.
- Indicado en  $\geq 12$  años homocigotos F508del y heterocigotos F508del / MF.
- Estudio en fase II en  $\geq 18$  años (F/F; F/MF): aumento del ppFEV1 13.8%.
- EA principalmente leves-moderados.
- EA más frecuentes: tos, aumento del volumen de esputo, hemoptisis, infección respiratoria, hemoptisis, fiebre. Elevación transaminasas.
- Highly Effective Modulator Treatment (HEMT).

# Triple terapia

## Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

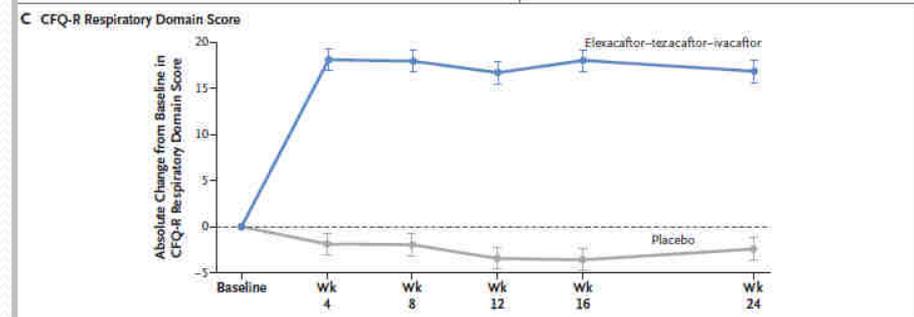
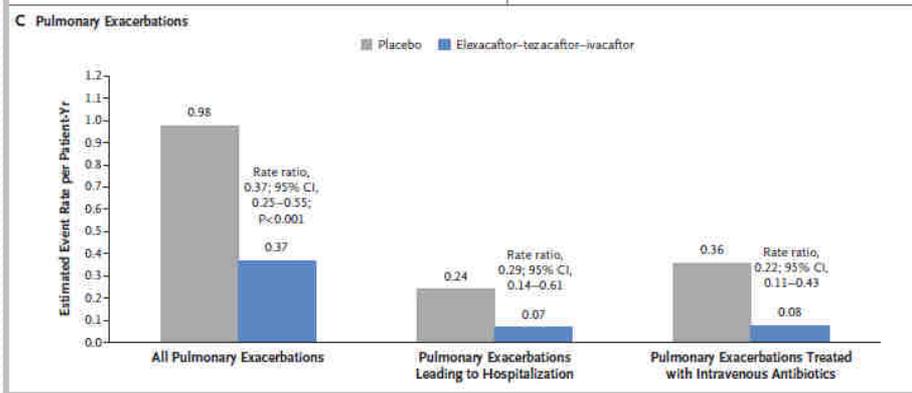
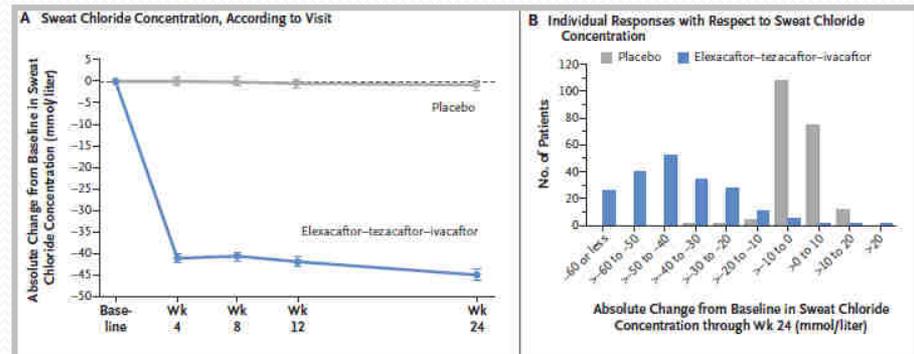
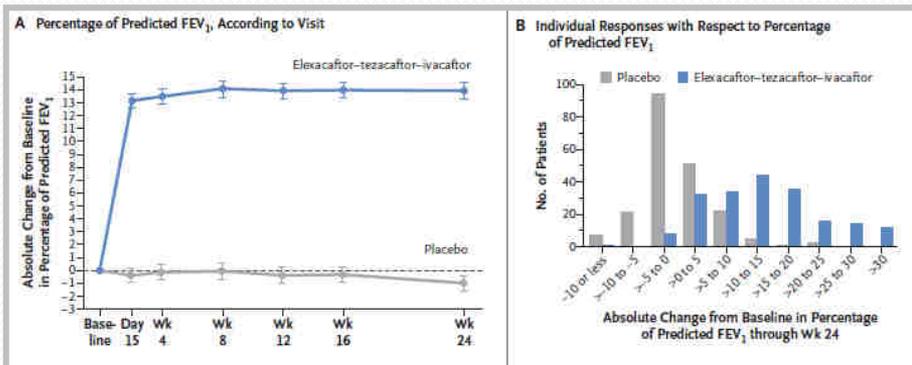
- Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.
- Pacientes  $\geq 12$  años. F508del/MF.
- Mayoría FEV1 40-90%.
- 24 semanas.
- 403 pacientes incluidos (200 en grupo tratamiento y 203 en grupo placebo).

**Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.\***

End Point	Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor (N=200)	Placebo (N=203)	Difference (95% CI)†	P Value
Primary end point: absolute change in percentage of predicted FEV <sub>1</sub> from baseline at wk 4 (95% CI)‡	13.6 (12.4 to 14.8)	-0.2 (-1.3 to 1.0)	13.8 (12.1 to 15.4)	<0.001
Key secondary end points				
Absolute change in percentage of predicted FEV <sub>1</sub> from baseline through wk 24 (95% CI)	13.9 (12.8 to 15.0)	-0.4 (-1.5 to 0.7)	14.3 (12.7 to 15.8)	<0.001
Pulmonary exacerbations through wk 24 — no. of events (annualized estimated event rate)§	41 (0.37)	113 (0.98)	0.37 (0.25 to 0.55)	<0.001
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline through wk 24 (95% CI)	-42.2 (-44.0 to -40.4)	-0.4 (-2.2 to 1.4)	-41.8 (-44.4 to -39.3)	<0.001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline through wk 24 (95% CI)¶	17.5 (15.6 to 19.5)	-2.7 (-4.6 to -0.8)	20.2 (17.5 to 23.0)	<0.001
Absolute change in body-mass index from baseline at wk 24 (95% CI)	1.13 (0.99 to 1.26)	0.09 (-0.05 to 0.22)	1.04 (0.85 to 1.23)	<0.001
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline at wk 4 (95% CI) — mmol/liter	-41.2 (-43.1 to -39.2)	0.1 (-1.9 to 2.0)	-41.2 (-44.0 to -38.5)	<0.001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline at wk 4 (95% CI)¶	18.1 (15.9 to 20.4)	-1.9 (-4.2 to 0.3)	20.1 (16.9 to 23.2)	<0.001

# Triple terapia

Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

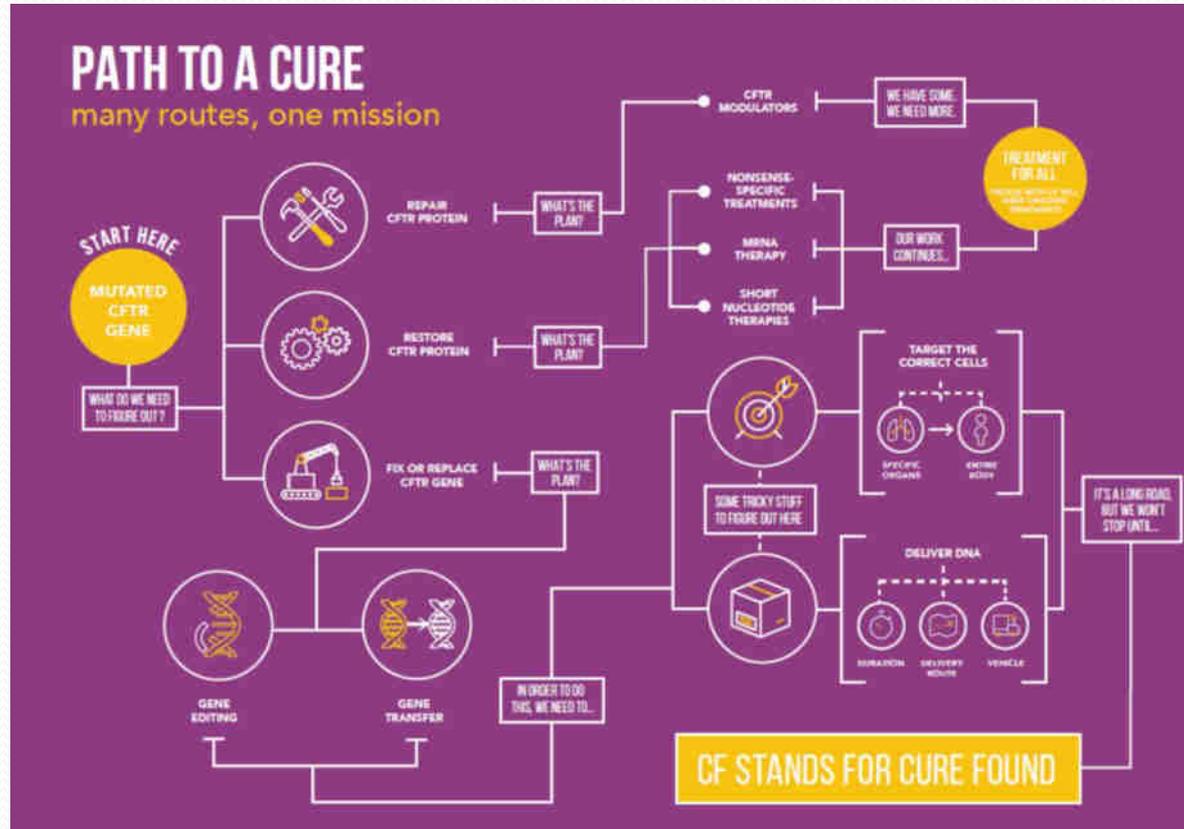


# Conclusiones

- Cambio del paradigma de una enfermedad con alta morbi-mortalidad.
- Manejo multidisciplinar en unidades especializadas.
- Tratamientos sintomáticos a tratamientos de la causa. Medicina personalizada. Tratar a TODOS los pacientes!
- Futuro: terapia génica, terapia con fagos.



# Conclusions



## Luz verde a los fármacos para la fibrosis quística

El Ministerio de Sanidad y el laboratorio farmacéutico alcanzan un acuerdo para financiar dos medicamentos tras tres años de negociación.



Manifestación de pacientes en Madrid en septiembre pidiendo la aprobación de los fármacos. JAVIER BARGANCHO

## Sanidad financiará desde noviembre tratamientos para la fibrosis quística

Ete | Madrid | 22/10/2019

Valorar: ★★★★★

Comenta



## Sanidad financiará dos medicamentos para la fibrosis quística a partir del 1 de noviembre

El SNS financiará dos medicamentos para la fibrosis quística, 'Orkambi' y 'Symkevi', de Vertex, a partir del 1 de noviembre. Tras años de negociaciones, el Ministerio de Sanidad ha llegado a un acuerdo con el laboratorio para que la financiación esté sujeta a un modelo de pago por resultados.



# Gracias!

Tu respires  
sense pensar

**Jo només  
penso a  
respirar**

