



INSTITUTO
Neumológico
DEL ORIENTE

INO **ACADÉMICO**

EDICIÓN NO. 4 - DICIEMBRE 2024

COMITÉ EDITORIAL

NEUMOLOGÍA ADULTOS

Dr. Fabio Bolívar Grimaldos
Dra. Diana Jimena Cano Rosales
Dra. Leslie Katherine Vargas
Ramírez

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dra. Luz Libia Cala Vecino
Dr. Jürg Niederbacher
Velásquez



ESTUDIO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE GRUPOS PARALELOS, CONTROLADO CON PLACEBO, PARA EVALUAR LOS EFECTOS DE UN RÉGIMEN DE UN AÑO DE FURATO DE FLUTICASONA INHALADO POR VÍA ORAL 50 MCG UNA VEZ AL DÍA, SOBRE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN PARTICIPANTES PEDIÁTRICOS PREPÚBERES CON ASMA BIEN CONTROLADA.

Autores: Philippe Bareille MD1, Jodie Crawford, Bernadetta Majorek-Olechowska, Zeina Karam-Absi, Sally Stone, Ruby Birk.

Revisado: Luz Libia Cala Vecino - Pediatra Neumóloga - Ximena A. Rodríguez Carvajal - Residente de pediatría.

Palabras claves: Height, inhaled Corticosteroids, Pediatric Asthma

INTRODUCCIÓN

El uso de corticosteroides inhalados (ICS) en niños prepúberes se asocia con una reducción de la velocidad de crecimiento lineal de 0,5 a 3,0 cm durante los primeros años de tratamiento, la cual varía según el tipo de ICS, la dosis y el método de administración. Algunos ICS de primera generación presentan efectos supresores más marcados en el crecimiento que los más nuevos, aunque las diferencias son pequeñas y su relevancia clínica es incierta.

En algunos estudios, furoato de fluticasona (FF) mostró una ligera reducción en la velocidad de crecimiento (-0,27 cm/año) en comparación con placebo, pero los estudios sobre este fármaco son limitados en duración. A pesar de que la velocidad de crecimiento puede normalizarse con el tiempo, el impacto a largo plazo en la estatura adulta sigue siendo incierto debido a la falta de datos.

El objetivo del estudio mencionado fue evaluar el efecto del FF inhalado (50 µg diarios) en la velocidad de crecimiento de niños con asma controlada durante un año, así como analizar su perfil de seguridad.





METODOLOGÍA

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo; incluyó a pacientes prepúberes de 5 a 9 años (niños) y 5 a 8 años (niñas) con mediciones de altura, peso e índice de masa corporal en los percentiles 3 a 97.

La edad ósea se evaluó mediante el método de Greulich y Pyle. El estudio comprendió un período de preinclusión de 16 semanas, un período de tratamiento de 52 semanas y un seguimiento de 8 semanas.

Los participantes debían tener antecedente de asma de al menos 6 meses, **VEF1 prebroncodilatador de al menos 60% y puntuación ACT >19**. Debían haber recibido al menos un ciclo de corticosteroides inhalados (CSI) o corticosteroides orales (CCO) en el último año, pero no podían haber utilizado CSI en las 6 semanas previas ni CCO en las 12 semanas anteriores al cribado. Los criterios de gravedad del asma se establecieron para asegurar que tuvieran una condición suficientemente leve para justificar el uso de placebo, o grave para el uso de furoato de fluticasona (FF).

Se excluyeron pacientes con asma mal controlada (exacerbación del asma con requerimiento de corticosteroides sistémicos durante ≥ 3 días y ≤ 3 meses, antes del cribado; hospitalización por asma ≤ 6 meses antes del cribado); cultivo documentado o sospecha de infección bacteriana o viral que no resolvió en ≤ 4 semanas antes y dio lugar a un cambio en el manejo del asma; cualquier anomalía significativa o condición médica que interfiriera con la realización del estudio; el uso previo de cualquier medicamento que pudiera haber afectado el crecimiento (p. ej. anfetaminas,

anticonvulsivantes); y/o no usar su inhalador $\geq 80\%$ del tiempo durante los últimos 30 días del período de reclutamiento. La población por intención de tratar (ITT) se definió como los que recibieron ≥ 1 dosis del tratamiento, sobre la cual se analizaron datos de seguridad y eficacia.

La población principal para el análisis de los datos de crecimiento (población GROWTH), fue definida como los pacientes con ITT con evaluaciones de estatura mediante estadiometría de ≥ 3 visitas clínicas posteriores a la aleatorización, durante el período de tratamiento doble ciego.

El criterio principal de valoración fue la diferencia en la velocidad de crecimiento (cm/año) durante el período de tratamiento, en los participantes tratados con FF, frente a los tratados con placebo. La altura se midió cada 8 semanas, o menos, con un estadiómetro Harpenden. Los criterios secundarios de valoración incluyeron las puntuaciones de la desviación estándar (SDS) de la estatura en cada visita; la proporción de participantes con valores de velocidad de crecimiento $< 3er$ percentil; el cambio en los cuartiles de la velocidad de crecimiento desde el inicio hasta el final; y la velocidad de crecimiento durante las primeras 12 semanas del período de tratamiento.

La velocidad de crecimiento basal se calculó utilizando mediciones estadiométricas, de la altura registrada en las visitas 1 (semana 16), 3 (semana 8) y 5 (semana 0), durante el período de ejecución. Los datos de al menos 2 de estas visitas se utilizaron para calcular la velocidad de crecimiento basal del participante, durante el período de tratamiento doble ciego (≤ 52 semanas).

La media de mínimos cuadrados, la diferencia de medias y los valores del IC del 95% se calcularon utilizando un modelo de análisis de covarianza ajustado para la velocidad de crecimiento basal, la edad en la visita 1, el sexo y el país.

PRINCIPALES RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo entre el 20 de octubre de 2016 y el 4 de junio de 2021, con la participación de 874 individuos. De estos, 644 fueron evaluados en el período de preinclusión, y 477 avanzaron al período de tratamiento (ITT: N=477; población GROWTH: N=457). Ningún participante abandonó el estudio ni interrumpió el tratamiento debido a la pandemia de COVID-19.

Tres sitios fueron cerrados durante el estudio. Dos de ellos, ubicados en Estados Unidos y Polonia, fueron cerrados prematuramente debido a sospechas de incumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en un estudio paralelo. Un tercer sitio en EE. UU. fue cerrado prematuramente debido a sospechas de incumplimiento durante el propio estudio. Estos tres sitios examinaron a 105 participantes (aproximadamente 12% del total de 874 evaluados) y aleatorizaron a 63 (aproximadamente 13% de los 477 aleatorizados), 56 de los cuales pertenecían a la población GROWTH. A pesar del cierre, los participantes ITT fueron mantenidos en el estudio y se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de excluirlos, cuyos resultados fueron consistentes con el análisis primario.

Todos los participantes del estudio eran niños de aproximadamente 5 a 9 años.

La mayoría eran blancos (86%) y varones (63%). La edad media fue de 6,3 años en el grupo FF (ITT: N=238; GROWTH: N=231) y 6,1 años en el grupo placebo (ITT: N=239; GROWTH: N=226).

Los grupos FF y placebo eran similares en edad, raza, etnia, condiciones médicas, índice de masa corporal, antecedentes de asma y función pulmonar.

La mayoría de los participantes provenían de Rusia (36%), seguidos por EE. UU. (31%), Sudáfrica (8%), Polonia (15%), Argentina (6%) y Rumania (3%). Las poblaciones ITT y GROWTH mostraron características demográficas similares.

En los criterios de valoración secundarios relacionados con la velocidad de crecimiento, el cambio en la DES de altura desde el inicio hasta el final fue similar en ambos grupos de tratamiento, con puntuaciones de -0,04 para el grupo FF y -0,02 para el grupo placebo, indicando que el crecimiento estuvo dentro de las variaciones esperadas. La proporción de participantes por debajo del 3er percentil de velocidad de crecimiento fue similar entre los grupos (FF:7%; placebo:9%). Los aumentos en el cuartil de velocidad de crecimiento fueron también similares (FF:33%; placebo:34%), mientras que las disminuciones fueron más frecuentes en el grupo FF (39%) que en el grupo placebo (35%). Durante las primeras 12 semanas, la velocidad de crecimiento media fue de 6,281 cm/año en el grupo FF y 6,222 cm/año en el grupo placebo, con una diferencia media de 0,059 cm/año (IC 95%:-0,455, 0,572). Sin embargo, este período fue considerado demasiado corto para una evaluación confiable de la velocidad de crecimiento.

La tasa general de efectos adversos (EA) durante el tratamiento fue del 57% en ambos grupos. La mayoría fueron leves o moderados (estreñimiento y disminución del apetito). Se notificaron EA relacionados con el fármaco en <1% de los participantes del grupo FF (dolor abdominal y candidiasis orofaríngea). Un participante de cada grupo experimentó un EA grave, ninguno relacionado



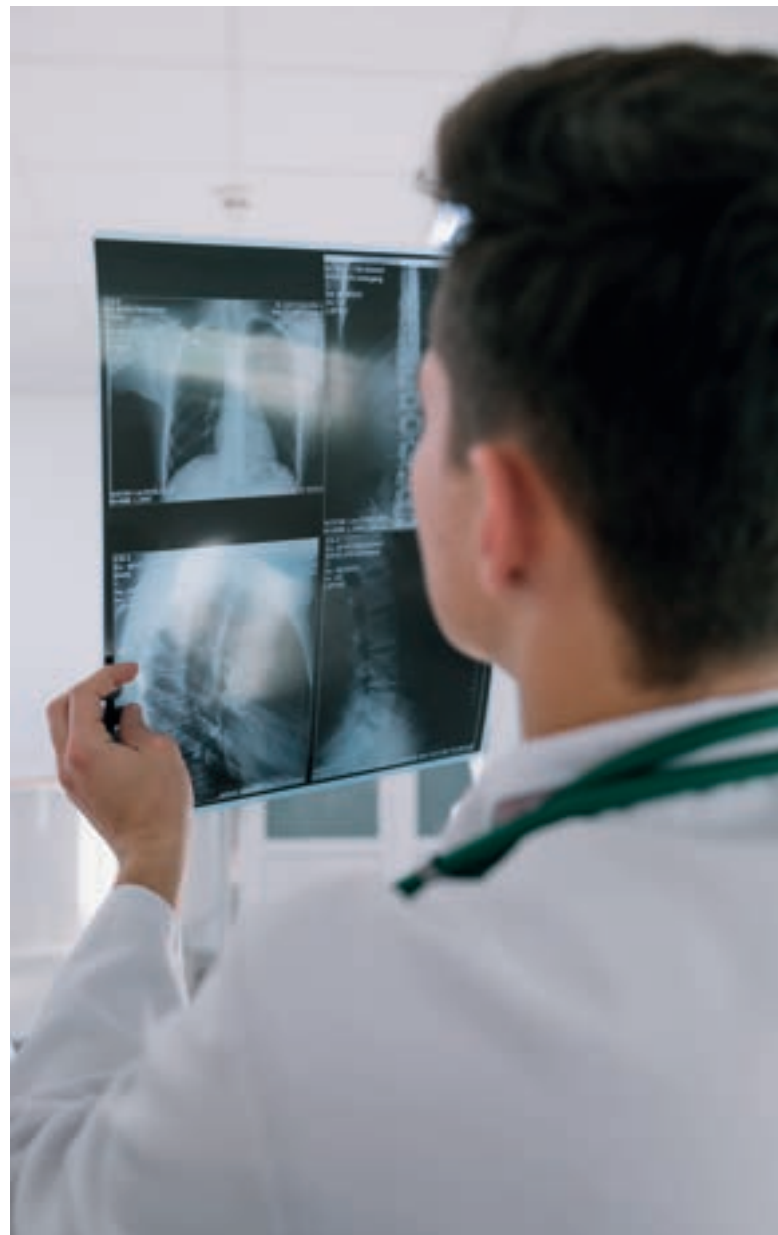
con el tratamiento. Los EA más comunes fueron infecciones del tracto respiratorio superior. Durante el tratamiento, menos participantes en el grupo FF (3%) experimentaron exacerbaciones asmáticas en comparación con el grupo placebo (9%). Además, menos participantes en el grupo FF requirieron tratamiento con OCS sistémicos para una exacerbación, frente al grupo placebo. Más participantes en el grupo placebo visitaron la sala de emergencias o fueron hospitalizados debido a exacerbaciones. Después del tratamiento, ambos grupos mostraron una incidencia similar de exacerbaciones asmáticas.

CONCLUSIÓN

En este estudio, se evaluó el efecto de la administración de 50 µg de FF inhalado una vez al día frente a placebo durante 1 año, en el crecimiento de niños prepuberales con asma bien controlada. El cambio en la velocidad de crecimiento fue pequeño (-0,160 cm/año; IC 95%: -0,462, 0,142 cm/año), lo que sugiere que no es un motivo de preocupación. El cumplimiento fue alto (>97%) en ambos grupos, y los eventos adversos (EA) fueron pocos y generalmente leves o moderados. No se observaron nuevos problemas de seguridad. Comparado con estudios similares de corticosteroides de primera y segunda generación, el efecto sobre el crecimiento fue menor pero consistente con otros tratamientos en el mercado.

Aunque 1 año de seguimiento es relativamente corto para evaluar el impacto a largo plazo, proporcionó datos sólidos sobre el efecto a corto plazo de los corticosteroides. Un 84% de los participantes completaron el estudio, lo que refuerza la solidez de los resultados, a pesar de que el 40% de los centros fueron afectados por la pandemia de COVID-19. Aunque algunos sitios fueron investigados por sospecha de fraude, esto no alteró las conclusiones.

En resumen, el impacto de FF en el crecimiento fue pequeño y similar al de otros corticosteroides disponibles, sin identificar nuevos problemas de seguridad.



COMENTARIOS

Aunque se observó una reducción modesta en la velocidad de crecimiento ($-0,160$ cm/año), este cambio no fue clínicamente significativo, sugiriendo que el impacto del FF sobre el crecimiento en niños con asma bien controlada no es motivo de preocupación.

La alta tasa de cumplimiento del tratamiento ($>97\%$) y la baja incidencia de efectos adversos graves refuerzan la seguridad del fármaco.

Conociendo que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica, y evidenciando que las dosis muy bajas de ICS (fluticasona) impactan disminuyendo las exacerbaciones en el paciente asmático controlado, se puede considerar justificada la utilización de estas dosis bajas en el asma controlada evitando así las exacerbaciones y por ende los ciclos cortos de esteroide sistémico, como se pudo demostrar en el estudio.



Este estudio refuerza la importancia de la investigación a largo plazo en el impacto de los ICS en el crecimiento y la salud ósea en los niños, aunque se reconoce que un seguimiento más prolongado, hasta la altura final sería ideal para evaluar cualquier posible efecto a largo plazo.

El estudio tuvo algunas limitaciones, como el período de seguimiento relativamente corto y el cierre de algunos centros debido a sospechas de fraude. No obstante, estos factores no parecen haber afectado la validez de los resultados, ya que el análisis de sensibilidad mostró consistencia con los hallazgos primarios.

En conclusión, este estudio aporta evidencia sólida de que el FF inhalado a dosis bajas, no tiene un efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento en niños con asma bien controlada, sin identificar nuevos problemas de seguridad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J.* 1997;10(7): 1507-1512
2. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ.* 1991;303(6795): 163-165.
3. Zhang L, Lasmar LB, Castro-Rodriguez JA. The impact of asthma and its treatment on growth: an evidence-based review. *J Pediatr.* 2019;95(suppl 1):10-22.
4. Lee LA, Sterling R, Máspero J, Clements D, Ellsworth A, Pedersen S. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):421-427.
5. Gradman J, Caldwell MF, Wolthers OD. A 2-week, crossover study to investigate the effect of fluticasone furoate nasal spray on short-term growth in children with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2007;29(8):1738-1747
6. Wolthers OD, Stone S, Bareille P, Tomkins S, Khindri S. Knemometry assessment of short-term growth in children with asthma receiving fluticasone furoate for 2 weeks: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Clin Ther.* 2017;39(6):1191-1199.

SEGURIDAD Y EFICACIA A LARGO PLAZO DE ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR EN PERSONAS CON FIBROSIS QUÍSTICA Y AL MENOS UN ALELO F508DEL: RESULTADOS PROVISIONALES DE 144 SEMANAS DE UN ESTUDIO DE EXTENSIÓN ABIERTO DE 192 SEMANAS

Autores: Cori L. Daines, Elizabeth Tullis, Stefano Costa, Rachel W. Linnemann, Marcus A. Mall, Edward F. McKone, Deepika Polineni, Bradley S. Quon, Felix C. Ringshausen, Steven M. Rowe, Hiran Selvadurai, Jennifer L. Taylor-Cousar, Nicholas J. Withers, Neil Ahluwalia, Samuel M. Moskowitz, Valentin Prieto-Centurion, Yaoyuan Vincent Tan, Simon Tian, Tanya Weinstock, Fengjuan Xuan, Yaohua Zhang, Bonnie Ramsey and Matthias Griesel.

Revisado: Luz Libia Cala Vecino – Pediatra neumóloga - Ximena A. Rodríguez Carvajal – Residente de pediatría.

Palabras claves: Alleles, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator/genetics, Cystic Fibrosis/drug therapy, Cystic Fibrosis*/genetics, Humans, Mutation.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a más de 100,000 personas en el mundo. Causada por mutaciones en el gen CFTR, resultando en disfunción del transporte de cloruro y bicarbonato y complicaciones respiratorias y gastrointestinales⁵. **El Ivacaftor (IVA)** es un potenciador de CFTR que mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones en pacientes con ciertas mutaciones. Los estudios muestran beneficios a largo plazo.

El Elexacaftor (ELX) y el Tezacaftor (TEZ) son correctores de CFTR que, combinados con IVA, ofrecen un tratamiento eficaz para la mutación más común, F508del, mejorando la función pulmonar y reduciendo el cloruro en sudor.



La eficacia y seguridad de la combinación triple de ELX/TEZ/IVA se estableció en ensayos clínicos de fase 3 en adultos y adolescentes, con genotipos específicos de FQ. Los resultados mostraron mejoras significativas en la función pulmonar y otros parámetros en comparación con tratamientos previos.

El objeto de este documento es mostrar un estudio de extensión a 192 semanas para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de este tratamiento





METODOLOGÍA

Ensayo de fase 3, multicéntrico y abierto, que incluyó participantes ≥ 12 años con fibrosis quística y genotipos F/MF (mutación mínima funcional) o F/F (homocigotos) para 508del, que hubieran completado tratamiento en estudios anteriores relacionados con esta medicación. Su objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de la combinación ELX/TEZ/IVA a 192 semanas, administrando las mismas dosis evaluadas en estudios previos. Fue diseñado por Vertex Pharmaceuticals, con supervisión de un comité independiente

Por la pandemia COVID-19, se realizaron ajustes en el protocolo, diligenciando consentimiento informado remoto y realizando el envío de medicamentos al hogar de los participantes, garantizando así el acceso continuo al tratamiento y la recopilación de datos de seguridad.

Para valorar los resultados se utilizaron como criterios principales la seguridad y tolerabilidad, evaluadas a través de eventos adversos (EA), valores de laboratorio clínico, electrocardiogramas (ECG), signos vitales y oximetría de pulso. Como criterios secundarios se incluyeron: cambios en el VEF1, concentración de cloruro en el sudor, puntuación del dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística Revisado (CFQ-R), índice de masa corporal (IMC) y cantidad de exacerbaciones pulmonares. La tasa de cambio en la función pulmonar se determinó mediante un análisis posterior que calculó la tasa anualizada de cambio del VEF1 predicho (%pred VEF1).

Los análisis de seguridad y eficacia incluyeron a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de ELX/TEZ/IVA.

Se evaluaron separadamente los datos de los participantes con genotipos F/MF y F/F. Los análisis principales se basaron en datos recopilados hasta que el último participante completó la visita de la semana 144 de los anteriores estudios, y última visita para el estudio de tiempo extendido.

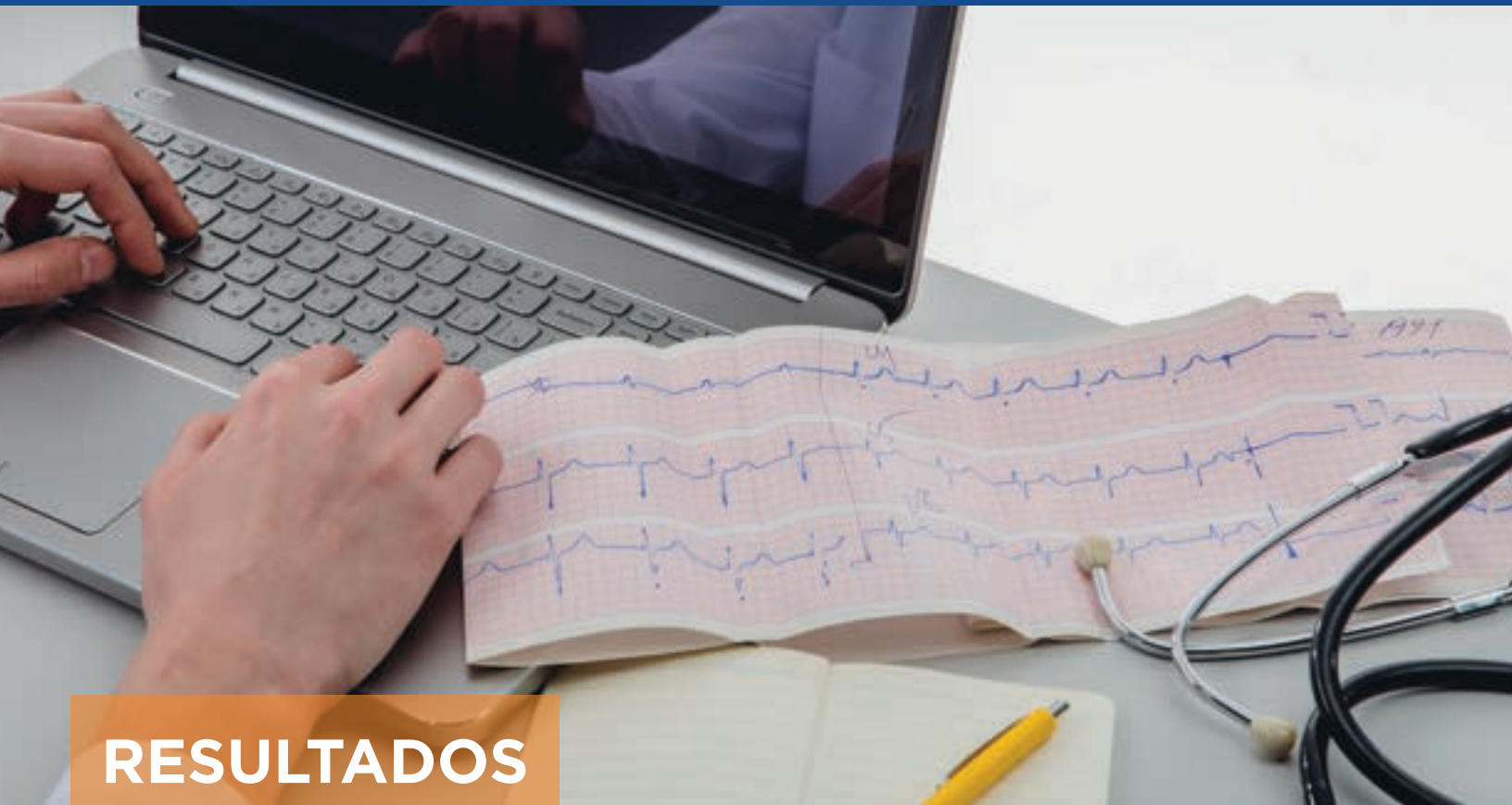
Para los criterios de eficacia, se utilizó información de la visita de la semana 144 y cualquier visita posterior.

Los análisis de seguridad incluyeron todos los eventos hasta la fecha de bloqueo de datos (semana 192).

Las evaluaciones del %pred VEF1, la concentración de cloruro en el sudor y el IMC, se basaron solo en la clínica, mientras que la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R se evaluó tanto en clínica como en hogar.

El número de exacerbaciones pulmonares se analizó con un modelo de regresión binomial negativa. Además, se realizó un análisis de la tasa anualizada de cambio del %pred VEF1 para los genotipos F/MF y F/F, así como un análisis combinado. Ésta se estimó utilizando un modelo lineal de efectos mixtos, excluyendo mediciones de los primeros 21 días de tratamiento para evitar sesgos por mejoría aguda.

El estudio se realizó en 110 sitios de Norteamérica, Australia y Europa. Se incluyeron 506 participantes (399 con genotipos F/MF y 107 con genotipo F/F), siendo el 99,2 % de ellos extraídos de los estudios originales. La exposición media \pm DE a ELX/TEZ/IVA durante el período de análisis intermedio de este ensayo fue de $151,1 \pm 33,7$ semanas. Un total de 433 participantes todavía estaban recibiendo tratamiento con ELX/TEZ/IVA en este estudio de extensión en la semana 144. De ellos, 63 abandonaron el tratamiento; 24 cambiaron al ELX/TEZ/IVA comercial, 18 se negaron a recibir dosis adicionales, y 10 tuvieron EA que llevaron a la interrupción del tratamiento.



RESULTADOS

En cuanto a seguridad, el tratamiento ELX/TEZ/IVA demostró ser generalmente seguro y bien tolerado en el análisis a las 144 semanas. El 98,8% de los participantes reportó al menos un evento adverso (EA), la mayoría clasificados como leves (16,4%) o moderados (60,3%). **Los EA más comunes fueron exacerbación pulmonar infecciosa** (44,5%), tos (41,9%), cefalea (32,8%), odinofagia (28,9%) y nasofaringitis (26,7%). Se registraron EA graves en 154 participantes (30,4%), y 14 participantes (2,8%) interrumpieron el tratamiento. Diez lo hicieron por percepción de EA, y 2 más por decisión médica relacionada con EA; un participante falleció durante el estudio debido a toxicidad accidental por oxicodona, considerada no relacionada con el fármaco del estudio.

Otros motivos de interrupción incluyeron transaminasas elevadas (n=6), encefalopatía hepática (n=1), erupción cutánea (n=1), depresión (n=1) y otros efectos que se resolvieron, como tinnitus y mareos.

Las tasas ajustadas por exposición de EA y EA graves en el estudio de extensión de ELX/TEZ/IVA fueron inferiores a las observadas en los participantes con genotipos F/MF en un estudio original de 24 semanas.

En el análisis provisional de 144 semanas, la tasa general ajustada por exposición de EA fue de 586,6 eventos/100 participantes-año, en comparación con 1288 eventos/100 participantes-año para el grupo placebo del estudio original.

El 16,2% de participantes (82) experimentaron transaminasas elevadas, seis considerados graves. El 16,2% (82) reportaron erupción cutánea, con dos casos graves. El 12,8% (65) mostraron elevaciones de creatina fosfoquinasa; sólo uno grave. El 0,6% (3) mostraron rabdomiólisis, y uno abandonó el tratamiento por aumento de creatina fosfoquinasa y alanina aminotransferasa. Las presiones arteriales sistólica y diastólica aumentaron en $3,9 \pm 12,5$ y $2,6 \pm 9,0$ mmHg

respectivamente; 3,2% (16) tuvieron presión arterial elevada. No se encontraron hallazgos de seguridad significativos en otras evaluaciones clínicas o de laboratorio.

En cuanto a eficacia, para el genotipo de función mínima a la semana 144, los participantes que recibieron placebo mostraron un aumento medio absoluto en %pred VEF1 de 14,8%, y aquellos que recibieron ELX/TEZ/IVA tuvieron un aumento de 14,1%. La tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,20. La concentración de cloruro en el sudor disminuyó en $-50,5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ para el grupo placebo y en $-47,2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ para el grupo ELX/TEZ/IVA. En cuanto a la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R, el cambio fue de 17,6 puntos para el grupo placebo y de 19,1 puntos para el grupo ELX/TEZ/IVA. El cambio medio en el IMC fue de $1,76 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ en el grupo placebo y de $1,61 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ en el grupo ELX/TEZ/IVA.

Para el genotipo homocigoto, en la semana 144, los participantes que recibieron previamente TEZ/IVA mostraron un cambio absoluto medio en %pred VEF1 de 12%, mientras que aquellos que recibieron cELX/TEZ/IVA tuvieron un aumento de 11,6%. La tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,18. La concentración de cloruro en el sudor disminuyó en $-53,4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ para el grupo TEZ/IVA y en $-49,9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ para el grupo ELX/TEZ/IVA. El cambio medio en el IMC fue de $1,50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ para los participantes con TEZ/IVA y de $1,74 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ para aquellos con ELX/TEZ/IVA.

De los 506 participantes originales, 433 continuaron en el estudio, con una exposición media al tratamiento de 151,1 semanas. La mayoría de los EA fueron leves o moderados y consistieron en manifestaciones comunes de la fibrosis quística. Las tasas de EA graves fueron menores que en el estudio original de 24 semanas. Las incidencias de EA relacionados con la depresión y ansiedad fueron

consistentes con antecedentes de pacientes con FQ.

Los participantes tratados con ELX/TEZ/IVA experimentaron aumentos significativos en %pred VEF1, en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R y disminuciones en la concentración de cloruro en el sudor. No se observó pérdida de función pulmonar durante las 144 semanas de tratamiento, sugiriendo podría detener la progresión de la enfermedad pulmonar en FQ.

El IMC mostró un aumento sostenido, permaneciendo en el rango normal tras el tratamiento. La tasa de exacerbaciones pulmonares fue más baja en el estudio de extensión que en el original, indicando beneficios duraderos.

El estudio carece de un grupo de comparación directa, lo que limita la interpretación de los datos. A pesar de esto, los resultados son coherentes con estudios del uso en el mundo real de ELX/TEZ/IVA. En conclusión, ELX/TEZ/IVA fue generalmente seguro y bien tolerado, y las mejoras en la función pulmonar y otros parámetros, se mantuvieron a lo largo del tiempo, respaldando su uso como un tratamiento modificador de la enfermedad en fibrosis quística.



COMENTARIOS

Los resultados provisionales del estudio contribuyen significativamente al tratamiento de esta enfermedad. La investigación demuestra que, a lo largo de 144 semanas, ELX/TEZ/IVA se mantiene como un tratamiento seguro y bien tolerado, con un perfil de EA que es comparable o incluso mejor que el observado en ensayos anteriores.

Con relación a los resultados, se sugiere que esta combinación mejora los síntomas y contribuye a la detención de la progresión de la enfermedad pulmonar en FQ. El aumento sostenido en el IMC indica un impacto positivo en su estado nutricional.

En conclusión, ELX/TEZ/IVA representa una opción prometedora como tratamiento modificador de la enfermedad en fibrosis quística, y su uso continuado podría mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Se requiere más investigación para consolidar estos hallazgos y explorar su aplicabilidad en diferentes genotipos y poblaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891-1904.
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388: 2519-2531.
3. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 65-124.
4. Cystic Fibrosis Foundation. About cystic fibrosis. 2023. www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis Date last accessed: 3 March 2023.
5. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15010.
6. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2: 902-910.
7. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 836-842.



8. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018; 379: 1612-1620.

9. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377: 2013-2023.

10. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2024-2035.

11. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1940-1948.

12. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381: 1809-1819.

13. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00082-2019.