

# TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA CON TOBRAMICINA, ALFA- DORNASA, ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/ IVACAFITOR E IVACAFITOR

Normativa de Cobertura

**Realizada:** diciembre 2008

**Revisada:** diciembre 2024

## **FNR – Normativa de Cobertura**

TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA CON TOBRAMICINA, ALFA-DORNASA, ELEXACAFOR/TEZACAFOR/ IVACAFOR E IVACAFOR

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

*El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.*

*La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de la actualización del FTM 2012 y las ordenanzas 515/2016, 1243/2024.*

*El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.*

Fondo Nacional de Recursos  
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to.  
Piso Tel: 2901 4091  
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

**Técnicos Asesores:** Prof. Agda. Dra. María Catalina Pinchak Rosales

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

**Para citar esta normativa:**

Fondo Nacional de Recursos (2024). *“Tratamiento de la Fibrosis Quística con Tobramicina, Alfa-dornasa, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas.

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
Fibrosis Quística (FQ) .....	4
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b> .....	<b>6</b>
a) Alfa-dornasa.....	6
Criterios de inclusión .....	6
Criterios de exclusión .....	6
Criterios para ser discutidos en forma individualizada .....	6
b) Tobramicina.....	6
Criterios de inclusión .....	7
Criterios de exclusión .....	7
Criterios para ser discutidos en forma individualizada .....	7
c) Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor .....	7
Criterios de inclusión .....	7
Criterios de exclusión .....	7
Criterios para ser discutidos en forma individualizada .....	8
<b>PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO</b> .....	<b>8</b>
a) Alfa-dornasa.....	8
b) Tobramicina aerosolizada .....	8
c) Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor .....	9
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b> .....	<b>10</b>
Requisitos del trámite de autorización .....	10
Ingreso de la solicitud .....	10
Historia Clínica .....	10
Paraclínica necesaria para la autorización .....	11
<b>SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b> .....	<b>13</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>16</b>

## INTRODUCCIÓN

### Fibrosis Quística (FQ)

La fibrosis quística es una patología multisistémica, de herencia autosómica recesiva, provocada por mutaciones del gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

La anomalía se encuentra en el transporte de sodio y cloro a través de los epitelios secretores, generando secreciones espesas y viscosas a nivel bronquial, del tracto biliar, páncreas, aparato digestivo y sistema reproductivo. Esto puede provocar insuficiencia pancreática, alteraciones digestivas, respiratorias y sudor con alto contenido de sal. Existe una anomalía en la proteína del gen CFTR que produce una alteración en el factor transmembrana de la FQ (CFTR).

La mutación más frecuente en este gen es la delección de tres pares de bases (CTT) denominada F508. Las personas con FQ pueden ser heterocigotas u homocigotas para dicha mutación.

En Uruguay la prevalencia al nacimiento es de 1,25/10.000 nacidos vivos (entre 4 -5 nacidos vivos con FQ por año) y la incidencia de 1/8612, siendo desde 2010, la pesquisa neonatal de fibrosis quística obligatoria en nuestro país.

Se sospecha FQ por la presencia de uno o más de sus caracteres fenotípicos, por los antecedentes familiares, o por el resultado positivo del test específico de pesquisa neonatal. El diagnóstico se confirma documentando la disfunción del Factor Regulador de la Conductancia Transmembrana (CFTR), mediante test del sudor y/o estudio genético.

Cuando mediante estos estudios no se llegue al diagnóstico y exista historia clínica sugestiva, se puede usar la medida de la diferencia de potencial epitelial nasal.

La enfermedad pulmonar progresiva continúa siendo la mayor causa de morbi-mortalidad.

La obstrucción crónica de la vía aérea causada por hiperviscosidad de las secreciones, resulta en una progresiva colonización y posterior infección con

patógenos bacterianos que incluyen: H. Influenzae, S. Aureus y Ps. Aeruginosa (Ps.ae). Estos hechos constituyen los principales mecanismos lesionales que condicionan la progresión de la enfermedad pulmonar con la consiguiente insuficiencia respiratoria progresiva.

El tratamiento de la FQ debe ser integral dado la naturaleza sistémica de la enfermedad, sin embargo, la terapéutica orientada a la patología pulmonar constituye un pilar fundamental del mismo.

El uso de mucolíticos del tipo de anti-DNAsa (Alfa-dornasa), disminuye la viscosidad de las secreciones y mejora la funcionalidad pulmonar, con reducción del número de días de hospitalización en las exacerbaciones, en aquellos pacientes con enfermedad moderada a severa.

La terapia antibiótica crónica con Tobramicina aerosolizada, ha demostrado un impacto favorable en la evolución de estos pacientes. Este impacto se puede objetivar a través de mejoría en los parámetros de funcionalidad pulmonar; reducción de la densidad de Ps.ae en el esputo y/o disminución de número de días de hospitalización.

Un nuevo grupo de fármacos, conocidos como moduladores de CFTR, surgen como opción terapéutica para los pacientes con FQ. Estos tienen como objetivo restaurar la función de la proteína CFTR defectuosa.

La combinación de tres de los mencionados fármacos: Elexacaftor (ELX), Tezacaftor (TEZ) e Ivacaftor (IVA) está indicada en el tratamiento de la FQ en pacientes con al menos una mutación F508del, en el gen regulador de la conductancia transmembrana (CFTR). Elexacaftor y Tezacaftor actúan como correctores del gen e Ivacaftor actúa como potenciador del mismo.

La terapia combinada ha mostrado mejorar la calidad de vida en estos pacientes, con mejoras en los parámetros de funcionalidad pulmonar (VEF1), disminución de las exacerbaciones respiratorias y de la concentración de cloruro en el sudor.

**Las drogas con cobertura financiera por el FNR para el tratamiento de la FQ son: Tobramicina inhalatoria, Alfa-dornasa y Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor.**

## INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El Fondo Nacional de Recursos, cubrirá el uso de la Tobramicina inhalatoria, Alfa-dornasa, y Elexacافتor/Tezacافتor/Ivacافتor e Ivacافتor para pacientes con Fibrosis Quística (FQ), exclusivamente en las condiciones establecidas en esta normativa.

### a) Alfa-dornasa

Pacientes con tos crónica productiva, que cumplan con todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

#### Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de FQ.
- Tratamiento integral de su FQ.
- Edad mayor a 6 años.

#### Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por su FQ u otras situaciones co-mórbidas asociadas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa, acerca de posibilidades de adherencia al tratamiento.

#### Criterios para ser discutidos en forma individualizada

- Los pacientes menores de 6 años.
- Paciente con VEF1 mayor al 75% previsto.

### b) Tobramicina

Pacientes con colonización crónica, infección pulmonar o infección pulmonar crónica a Ps.ae, que cumplan con todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico confirmado de FQ.
- Colonización o infección por Ps.ae.
- Tratamiento integral de su FQ.
- Edad mayor a 6 años

### **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por su FQ u por otras situaciones co-mórbidas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adherencia al tratamiento.
- Hipersensibilidad o alergia conocida a la droga u otros aminoglucósidos.

### **Criterios para ser discutidos en forma individualizada**

- Los pacientes menores de 6 años.
- Paciente en su 1º aislamiento de Ps. ae. (tratamiento con criterio de erradicación).
- VEF1 mayor a 75% del previsto.

## **c) Elexacafitor/Tezacafitor/Ivacafitor e Ivacafitor**

### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico confirmado de FQ
- Presencia de al menos una copia de la mutación F508del en el gen CFTR.
- Edad igual o mayor a 6 años.
- Tratamiento integral de su FQ.

### **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por su FQ u otras situaciones co-mórbidas asociadas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa, acerca de posibilidades de



adherencia al tratamiento.

- Hipersensibilidad o alergia conocida a algún componente de la medicación.

### **Criterios para ser discutidos en forma individualizada**

- VEF1 < 40% de lo previsto para la edad, sexo y altura.

## **PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO**

Los pacientes deben recibir un tratamiento integral de su enfermedad, según lineamientos establecidos por el MSP en su ordenanza N° 213 de fecha 21 de marzo de 2007.

Se deberá implementar todos los pilares de tratamiento que la situación clínica requiera:

- Seguimiento social, con informe documentado de Asistente Social de la Institución de origen del paciente.
- Fisioterapia de rehabilitación respiratoria institucional, con técnica adecuada a la patología y grado de severidad de la misma.
- Soporte nutricional en consulta con gastroenterólogo y nutricionista.
- Oxigenoterapia adecuada a la situación clínica; de tal modo que permita la corrección de la hipoxemia y la inserción social, académica y eventualmente laboral (Dispositivos portátiles de oxígeno líquido).
- Toda medicación necesaria, que asegure la asistencia integral, de acuerdo a la situación clínica y necesidades del paciente.

### **a) Alfa-dornasa**

Se realiza su administración mediante nebulización, una vez por día (2.5 mg; 1 mg/ml), con los sistemas de nebulizadores que fueron validados para su uso.

### **b) Tobramicina aerosolizada**

En pacientes crónicamente infectados por Ps. ae., se usa la solución de Tobramicina libre de fenol IV a la dosis de 300mg, 2 veces al día, en ciclos repetidos de 28 días, seguidos de 28 días sin medicación.

Pacientes menores de 18 años en primer aislamiento con criterio de erradicación:  
Ciclo único de 28 días.

La Tobramicina debe ser empleada con los sistemas de nebulizadores que fueron validados para su uso.

### **c) Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor**

Se otorgará la medicación en comprimidos para la administración vía oral diaria de la siguiente forma:

- Niños de 6 a 11 años que pesan menos de 30kg:
  - Dos comprimidos combinados de elexacaftor 50mg/ tezacaftor 25mg/ ivacaftor 37,5mg en la mañana con la ingesta de alimentos que contengan grasas.
  - Un comprimido de ivacaftor 75mg en la noche (12 horas más tarde que los comprimidos de la mañana) con la ingesta de alimentos que contengan grasas.
- Niños de 6 a 11 años que pesan 30kg o más y personas de 12 años en adelante:
  - Dos comprimidos combinados de elexacaftor 100 mg/ tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg en la mañana con la ingesta de alimentos que contengan grasa.
  - Un comprimido de ivacaftor 150 mg en la noche (12 horas más tarde que los comprimidos de la mañana) con la ingesta de alimentos que contengan grasas.

## AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su enfermedad fibroquística, una valoración integral que incluya: edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico. De tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivados del tratamiento deberán ser identificados y tratados por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen). Debiendo ser reportados con la solicitud de dosis posteriores.

### Requisitos del trámite de autorización

#### Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán ingresadas al sistema informático del Fondo Nacional de Recursos, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

**Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:**

[http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n\\_aspectos\\_admin\\_medicamentos.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf)

#### Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

**El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario pre codificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.**

## Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, los cuales son de cargo de la Institución de Origen y deberán ser enviados al Fondo Nacional de Recursos (originales o fotocopias fieles de los mismos):

### Confirmación del diagnóstico

- **2 (dos) Test de sudor (lontoforesis cuantitativa por pilocarpina), que debe cumplir con las siguientes características:**
  - Peso mínimo de sudor aceptado: 100 mg.
  - Valores patológicos de Cloruros: > 60 mMol, (lo presentarán el 90% de los pacientes con FQ).
  - Con valores normales <40 mMol e intermedios de cloruros 40-60 mMoles, repetir el test de sudor.

Sin embargo, 2 test de sudor con valores normales no pueden ser usados como el único criterio para descartar el diagnóstico.

- **Estudio genético:** cuando la clínica es orientadora y los test de sudor son normales o intermedios, se realizará el análisis de las mutaciones del Factor Regulador de la Conductancia Transmembrana (CFTR). El estudio genético será requisito para la autorización de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor.
- **Diferencia de potencial epitelial nasal:** para los pacientes sospechosos de tener FQ, en los cuales el diagnóstico no se pudo confirmar con los métodos anteriores.

### Evaluación de la severidad de la enfermedad

- Estudio funcional respiratorio; espirometría en niños > 6 años, se cuantificarán: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), expresado como el porcentaje del predicho o esperado según edad, talla y sexo, capacidad vital forzada (CVF).
- Número de exacerbaciones pulmonares que requirieron tratamiento antibiótico vía oral y/o intravenoso en los últimos 6 meses.
- Número de hospitalizaciones relacionadas a FQ en los últimos 6 meses.

- Radiografía de Tórax de frente y perfil.
- Tomografía de Tórax de alta resolución (cuando esté indicada).
- TAC de senos paranasales (cuando esté indicada).
- Test de Van de Kamer y/o test de elastasa.
- Consulta e informe de gastroenterólogo, nutricionista (reportando peso, altura e índice de masa corporal basal), fisiatra y psicólogo.
- Rutinas: funcional y enzimograma hepático, función renal e ionograma (para solicitud de tratamiento con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor).
- En caso de uso de Ivacaftor: evaluación oftalmológica por riesgo de cataratas.
- Vacunas correspondientes al esquema nacional de vacunación, Antineumocócica 23 valente cuando esté indicada.

### **Evaluación de estado infectológico (para solicitud de Tobramicina)**

- Estudio microbiológico de expectoración, que debe cumplir con las siguientes características: aislamiento del germen con cuantificación, panel extendido de sensibilidad antibiótica y test de sinergia de antibiótico si está disponible en nuestro país.

### **En pacientes hipoxémicos que requieran oxigenoterapia**

- Saturación de O<sub>2</sub> (en vigilia, ejercicio y sueño), cada 6 meses.
- Ecocardiograma – Doppler (para pacientes con oximetría alterada, en vistas a valorar presencia de hipertensión pulmonar).

Los exámenes deben haber sido realizados previos a comenzar el tratamiento; no aceptándose solicitudes en las cuales los exámenes no cumplan con las características especificadas y tiempos establecidos.

Quedará a criterio de los técnicos del Fondo Nacional de Recursos la necesidad de actualizar y/o ampliar información respecto a la situación clínica, a la evolución o paraclínica adicional.

## SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on – line la solicitud de dosis posteriores en forma trimestral a través del Sistema María, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

### **Criterios específicos de renovación de tratamiento de Elexacafitor/Tezacafitor/Ivacafitor e Ivacafitor:**

Se deberá proporcionar al menos uno de los siguientes elementos para demostrar el beneficio terapéutico:

#### A los 6 meses del inicio del tratamiento y posteriormente anualmente:

- Mejoría de la función pulmonar: incremento del VEF1 previsto en un 5% o más respecto al valor basal.  
y/o
- Reducción del valor del cloruro del sudor en un 20% o 20 mmol/L desde el valor inicial.

#### Cada 6 meses:

- Reducción del número total de días de uso de antibióticos por exacerbaciones pulmonares o reducción en el número total de exacerbaciones, en comparación con los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
- Reducción en hospitalizaciones: disminución en el número de hospitalizaciones relacionadas a FQ comparado con los 6 meses previos al tratamiento.
- Estabilidad en el IMC: ausencia de disminución del IMC tras 6 meses (IMC o score Z de IMC en niños) en comparación con el IMC basal.

*El control periódico del funcional y enzimograma hepático estará a cargo del médico tratante y la institución de origen, debiendo reportar en el formulario de solicitud de dosis posterior la presencia de alteraciones en el mismo.*

**Los criterios de suspensión del tratamiento son:**

**Alfa-dornasa**

- La existencia de efectos adversos severos, en particular la hemoptisis.
- Falta de adherencia al tratamiento.

**Tobramicina**

- La erradicación de Ps.ae. comprobada en 3 cultivos mensuales sucesivos.
- La resistencia a tobramicina en cultivos con antibiograma de Ps. ae. realizado con estudio de cepas.
- La existencia de efectos adversos severos.
- Falta de adherencia al tratamiento.

**Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e Ivacaftor**

- No haber demostrado beneficio terapéutico de acuerdo a lo establecido en "Seguimiento y control de los tratamientos autorizados".
- Efectos adversos severos que impidan continuar el tratamiento.

**Criterios para ser discutidos en forma individualizada:**

- Pacientes que hayan sido sometidos a un trasplante pulmonar.

## ANEXO

### Definiciones operativas

- Colonización pulmonar: Presencia de Ps. ae en el árbol bronquial, sin signos directos (inflamación, fiebre, etc.) o indirectos (respuesta antibiótica específica) de infección y daño tisular.
- Colonización crónica por Ps. ae: Presencia de Ps. ae en el árbol bronquial, por al menos 6 meses, basados en al menos 3 cultivos positivos con al menos 1 mes de intervalo entre ellos. Sin signos directos o indirectos de infección y daño tisular, como se mencionó anteriormente.
- Infección pulmonar por Ps. ae: Presencia de bacterias en el árbol bronquial, con signos directos e indirectos de infección y daño tisular. La infección también puede ser diagnosticada sobre la base de una respuesta positiva de anticuerpos en al menos 2 exámenes de pacientes que no expectoren y presenten cultivos bacterianos negativos.
- Infección pulmonar crónica por Ps. ae: Presencia de Ps. ae en el árbol bronquial por al menos 6 meses, basadas en al menos 3 cultivos positivos con al menos 1 mes de intervalo entre ellos, con signos directos o indirectos de infección y daño tisular. Como en el caso anterior, se puede diagnosticar por 2 exámenes con respuesta positiva de anticuerpos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ramsey, B.W.; Pepe, M.S.; Quan, J.M.; Otto, K.L.; Montgomery, A.B.; Williams-Warren, J.; Vasiljev, K.M.; Borowitz, D.; Bowman, C.M.; Marshall, B.C.; et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 23–30.
2. Murphy, T.D.; Anbar, R.D.; Lester, L.A.; Nasr, S.Z.; Nickerson, B.; VanDevanter, D.R.; Colin, A.A. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2004, 38, 314–320
3. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub5. Accessed 29 November 2023.
4. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: A phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3581662>
5. 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 [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/>
6. 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.* 2019 [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679946/>
7. 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. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437784/>
8. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942085/>

9. National Institute for Health and Care Excellence. (2024). Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis. Technology appraisal <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>