



**PROTOCOLO FARMACOLÓGICO DEL USO DE LUMACAFITOR/IVACAFITOR 100/125
(ORKAMBI 100/125®) Y DE TEZACAFITOR 100 MG E IVACAFITOR 150 MG (SYMKEVI®)
+ IVACAFITOR 150 MG (KALYDECO®) EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS
QUÍSTICA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

20 de diciembre de 2019



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo (ordenados alfabéticamente por primer apellido)

Oscar Asensio de la Cruz. Representante de la Sociedad Española de Fibrosis Quística (SEFQ)

María Isabel Barrio Gómez de Agüero. Representante de la SEFQ.

Sandra Flores Moreno. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

M^a Ángeles Gálvez Múgica. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

Inés Herrero Lagarba. Representante de la SEFQ.

Iciar Martínez López. Representante de la SEFH

Pedro Enrique Mondejar López. Representante de la SEFQ.

Samara Palma Villa. Representante de la SEFQ.

Estela Pérez Ruiz. Representante de la SEFQ.

Concepción Prados Sánchez. Representante de la SEFQ.

María Esther Quintana Gallego. Representante de la SEFQ.

Antonio Salcedo Posadas. Representante de la SEFQ.

Coordinado por Javier García del Pozo. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO	5
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	5
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO	7
5. VARIABLES DE RESULTADO (SEGÚN OBJETIVOS RECOGIDOS EN EL ACUERDO DE PAGO POR RESULTADOS)	10
6. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO	12
7. ANEXO	22
8. BIBLIOGRAFÍA.....	22



1. 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). 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, en los que su disfunción tiene como consecuencia una deshidratación de las secreciones que es responsable de las manifestaciones de la enfermedad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, etc.). La afectación pulmonar es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ (1). Otras manifestaciones como la diabetes o la enfermedad hepática, ambas relacionadas con la fibrosis quística, son asimismo causas relevantes de morbi-mortalidad.

Las mutaciones del gen que codifica la proteína CFTR se clasifican según el principal defecto funcional que causan (1). Así, las mutaciones de clase I resultan en la práctica ausencia de la proteína CFTR, las de clase II se caracterizan porque el proceso de maduración celular de la proteína está alterado, las de clase III afectan a la regulación del canal de cloro, las de clase IV a la conducción a través del mismo, las de clase V a la estabilidad del ARNm, y las de clase VI a la estabilidad de la proteína madura en la superficie celular. Sin embargo, una misma mutación puede dar lugar a una proteína con varios defectos. Así, la mutación de clase II F508del se caracteriza no solo por la síntesis de una proteína CFTR alterada que no alcanza, o lo hace en una cuantía muy disminuida, la superficie apical de la célula epitelial, sino también porque esta proteína presenta un defecto de apertura del canal.

Los datos del informe anual de 2016 del Registro Europeo de Fibrosis Quística (2) al que contribuyeron 22 unidades de fibrosis quística de nuestro país muestran que casi un 30% de los 1898 pacientes sobre los que se proporcionaron datos eran homocigotos para la mutación F508del. Aproximadamente un 50% eran pacientes heterocigotos para F508del. No se dispone de datos detallados sobre la segunda mutación o sobre la prevalencia alélica de mutaciones con función residual.



Actualmente, el tratamiento 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 y la insuficiencia pancreática exocrina. Entre estos tratamientos cabe destacar la fisioterapia respiratoria, el soporte nutricional, antibióticos inhalados (en el caso de pacientes con infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, por ejemplo), azitromicina, dornasa alfa inhalada, suero salino hipertónico inhalado y tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticos (en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina).

La combinación de lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) y de tezacaftor e ivacaftor (TEZ/IVA), representa un abordaje terapéutico distinto del tratamiento sintomático mencionado ya que la diana de ambos fármacos es la proteína CFTR anómala.

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento con ORKAMBI 100/125 (LUM/IVA) y de SYMKEVI (TEZ/IVA)+KALYDECO (IVA) es ralentizar el deterioro de la función pulmonar de los pacientes y prevenir la aparición de exacerbaciones pulmonares por el deterioro acelerado que producen en los pulmones y el impacto que presentan en la supervivencia de los pacientes con FQ.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se consideran **candidatos a iniciar el tratamiento** con ORKAMBI 100/125 y con SYMKEVI+KALYDECO aquellos pacientes que **cumplan todos los criterios siguientes, que deberán ser adecuadamente documentados**

ORKAMBI 100/125 (LUM/IVA):

- 1) Edad entre 6 y 11 años y clínicamente estable.
- 2) Pacientes con diagnóstico confirmado de Fibrosis quística (FQ) homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR.

SYMKEVI (TEZ/IVA) +KALYDECO (IVA):

- 1) Edad mayor a 11 años y clínicamente estable.



- 2) Pacientes con diagnóstico confirmado de Fibrosis quística (FQ) homocigotos para la mutación F508del o heterocigotos para la mutación F508del con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T.

No deberá administrarse LUM/IVA 100/125 ni TEZ/IVA + IVA en los siguientes casos:

- 1) Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes contenidos en los medicamentos.
- 2) Tezacaftor en combinación con ivacaftor a pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508del que tienen una segunda mutación en el gen CFTR que no se contempla entre las indicaciones aprobadas en ficha técnica.

Existen incertidumbres en las siguientes situaciones clínicas ya que fueron criterio de exclusión en los ensayos pivotaes:

TEZ/IVA:

- Pacientes con ppFEV₁ <40 puntos porcentuales y >90 puntos porcentuales.
- Pacientes con enfermedad no estable (infección respiratoria tanto de vías altas como bajas, presencia de exacerbación pulmonar o cambios en el tratamiento dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento de estudio). No iniciar tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable.
- Pacientes con antecedentes de colonización por microorganismos asociados a una rápida disminución de la función pulmonar.
- Pacientes con un incremento igual o superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o de bilirrubina total $\geq 2 \times$ LSN.
- Pacientes con alteración de la función renal
- Pacientes con un intervalo QTc > 450 mseg.

LUM/IVA:

- Pacientes con ppFEV₁ <70 puntos porcentuales. Debe considerarse que al inicio del tratamiento existe un riesgo de empeoramiento de la función pulmonar.



- Pacientes con peso <15 kg
- Pacientes con enfermedad no estable (infección respiratoria tanto de vías altas como bajas, presencia de exacerbación pulmonar o cambios en el tratamiento dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento de estudio). No iniciar tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable.
- Pacientes con antecedentes de colonización por microorganismos asociados a una rápida disminución de la función pulmonar.
- Pacientes con un incremento igual o superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o de bilirrubina total ≥ 2 x LSN.

4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO

Función hepática

Se recomienda evaluar las aminotransferasas (ALAT o ASAT) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de aumento de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente. En el caso de aumentos significativos de las aminotransferasas (p. ej., pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento.

Pacientes después de un trasplante de órganos

Ni TEZ/IVA en combinación con IVA ni LUMA/IVA se han estudiado en pacientes con fibrosis quística que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados.

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de CYP3A

La exposición a TEZ e IVA así como la de LUM/IVA puede disminuir con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la



eficacia de TEZ/IVA, de IVA y de LUMA/IVA. Por lo tanto, no se recomienda la administración junto con inductores potentes de CYP3A.

Inhibidores de CYP3A

Se debe ajustar la dosis de TEZ/IVA y de IVA cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Dosis de la mañana				
Comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	✓	-	✓	-
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	✓	-	✓
Dosis de la noche				
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	-	-	-
*Continúe la administración con 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor o con los comprimidos de 150 mg de ivacaftor en días alternos.				

En administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), la dosis se debe ajustar a un comprimido de TEZ/IVA dos veces a la semana, que se tomarán a intervalos de 3 a 4 días. La dosis de la noche de ivacaftor no se debe tomar.

La administración conjunta de LUM/IVA con itraconazol no afectó a la exposición de LUM, aunque aumentó la exposición de IVA en 4,3 veces. Debido al efecto inductor de LUM en CYP3A, en estado estacionario, no se espera que la exposición de IVA cuando se administra junto con un inhibidor de CYP3A supere la exposición observada cuando se administra sin LUM a una dosis de 150 mg cada 12 horas, la dosis aprobada de IVA en monoterapia.

No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración de inhibidores de CYP3A en pacientes que están tomando LUM/IVA. Sin embargo cuando se inicia la administración de LUM/IVA en pacientes que están tomando inhibidores potentes de CYP3A se debe reducir la dosis a un comprimido al día (100mg/125mg) para pacientes de 6 a 11 años durante la primera semana de tratamiento. Tras este período, se debe continuar con la dosis diaria recomendada. Recomendación que también debe seguirse en el caso de interrumpir la administración de LUM/IVA durante más de una semana.

Existen diferentes interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas, especialmente con LUM/IVA, no recogidas en este protocolo, se recomienda consultar las fichas técnicas aunque cualquier duda sobre posibles interacciones.



Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar TEZ/IVA en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos.

Para los ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ver la Tabla 2. No hay experiencia del uso de TEZ/IVA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C); por lo tanto, no se recomienda su uso a menos que los beneficios superen los riesgos. En dichos casos, TEZ/IVA se debe utilizar a una dosis reducida.

	Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Mañana	No es necesario ajustar la dosis	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día	Dosis inicial: un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día. Se deben modificar los intervalos de administración en función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad.
Noche	No es necesario ajustar la dosis	No tomar la dosis de 150 mg de ivacaftor	No tomar la dosis de 150 mg de ivacaftor

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) se recomienda reducción de dosis de LUM/IVA. No hay experiencia de uso de LUMA/IVA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, tras sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento, LUM/IVA se debe utilizar con precaución a una dosis reducida. Ver tabla 3 para ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Tabla 3. Recomendaciones sobre el ajuste de dosis de LUM/IVA en pacientes de 6 a 11 con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Ajuste de dosis	Dosis diaria total
Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A)	No es necesario ajustar la dosis	400mg de LUM+500mg de IVA
Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B)	2 comprimidos de 100mg/125mg por la mañana + 1 comprimido de 100mg/125mg por la noche (12 horas más tarde)	300mg de LUM+375 mg de IVA
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)	1 comprimido de 100mg/125mg por la mañana + 1 comprimido de 100mg/125mg por la noche (12 horas más tarde) o una dosis diaria reducida	200mg de LUM+250 mg de IVA o una dosis diaria reducida



Insuficiencia renal

Se recomienda precaución mientras se utiliza TEZ/IVA en combinación con IVA o LUM/IVA en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con LUMA/IVA, TEZ/IVA en combinación con IVA, así como con IVA en monoterapia. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado al tratamiento. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con estos fármacos.

5. VARIABLES DE RESULTADO (SEGÚN OBJETIVOS RECOGIDOS EN EL ACUERDO DE PAGO POR RESULTADOS)

Se realizarán mediciones a las 24, 48 y 72 semanas desde el inicio del tratamiento.

Las variables respuesta a evaluar son:

A.1. El porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo (ppFEV1) no decae en un porcentaje absoluto mayor del 5% respecto a la valoración previa al inicio del tratamiento en pacientes de 6 años y mayores.

A.2. Exacerbaciones pulmonares (EP). Evaluaciones ajustadas a práctica clínica, pudiendo existir una variación de +/-4 semanas sobre el momento previsto:

a) *Medición a las 24 semanas:*

a.1) Hay una reducción de al menos una EP con hospitalización y/o tratamiento antibiótico IV en el periodo 0- 24 semanas, respecto a las mismas 24 semanas del año anterior (por ejemplo, enero-junio vs enero-junio año anterior).

a.2) Pacientes sin EP en el periodo previo: mantenimiento de ausencia de exacerbación pulmonar con hospitalización y/o tratamiento antibiótico IV en el periodo 0-24 semanas, respecto a las mismas 24 semanas del año anterior.



b) *Medición 48 semanas:* mantenimiento en el número de EP con hospitalización y/o tratamiento antibiótico IV con respecto a las 24 semanas anteriores.

c) *Medición 72 semanas:* mantenimiento en el número de EP con hospitalización y/o tratamiento antibiótico IV con respecto a las 24 semanas anteriores.

B) Condiciones para considerar paciente respondedor:

- Los pacientes que cumplen los dos criterios (A1 y A2) son respondedores y continúan el tratamiento.
- Los pacientes que no cumplen ningún criterio son no respondedores y deberán interrumpir su tratamiento
- Los pacientes que en la semana 24 o 48 o 72 cumplan criterios de respondedores en EP pero no en ppFEV1 se considerarán respondedores en dicho ciclo de medición. Estos pacientes tendrán que responder a los dos criterios en la siguiente medición si fuera aplicable

En la siguiente medición si no cumplen con las dos variables incluidas en el acuerdo de pago por resultados se considerarán no respondedores para el último periodo en el que realizó la medición.

En el caso de los pacientes que fallen el criterio FEV1 en dos de las tres evaluaciones será considerado no respondedor.

Tabla aclaratoria para considerar paciente respondedor en el caso de responder a la variable exacerbaciones pulmonares y no en ppFEV1.

	24 semanas	48 semanas	72 semanas	Respondedor Si/no a las 72 semanas
¿CUMPLE VARIABLE ppFEV1?	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	SI
	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO
	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	SI
	NO CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO
	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	SI
	NO CUMPLE	NO CUMPLE		No respondedor a las 48 semanas



Se realizarán seguimientos para valorar efectividad clínica y seguridad cada 24 semanas desde la semana 72.

6. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS¹
- Código CIP/CITE¹:
- NIF/NIE¹
- N° Tarjeta Sanitaria¹
- NHC:
- Sexo²:
- Fecha de nacimiento²:

CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO

DATOS BASALES (obligatorios)

- Fecha de diagnóstico de la FQ:
- Mutación:
- ppFEV₁³: Fecha:
- N° EP en los 12 meses previos al inicio del tratamiento:
N° EP con hospitalización Fecha:
N° EP con necesidad de tratamiento antibiótico IV domiciliario Fecha:
Días totales de tratamiento antibiótico IV (opcional):
- Datos antropométricos previos a la terapia. Peso (Kg): Altura (cm): Fecha:

Datos basales opcionales (apartados 1 a 6) (valor y fecha):

1. Valoración pulmonar

1.1. Datos funcionales respiratorios

¹ Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos

² Campos obligatorios

³ Valores teóricos de espirometría de acuerdo con la Global Lung Function Initiative (GLI-2012)



Espirometría

Fecha:

FEV1 ml:

Capacidad vital forzada (FVC) ml

ppFVC

FEV1/FVC

Pletismografía

Fecha:

Capacidad pulmonar total (TLC) ml

ppTLC

Volumen residual (RV) ml

ppRV

Difusión

Fecha :

Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)

Capacidad de difusión por unidad de volumen pulmonar (KCO)

Test de marcha de 6 metros (WT6M)

Fecha:

Distancia en metros

Saturación de oxígeno inicial $S(O_2I)$ %

Saturación de oxígeno final (SO_2F) %

SO_2 media %

Frecuencia cardíaca (FC)

Disnea Borg:

1.2. Datos pruebas de imagen

Tomografía computerizada, clasificación de Bhalla^{4,5}

Fecha:

- Puntuación global:

- Atrapamiento aéreo
- Atelactasias
- Tapones mucosos
- Gravedad de las bronquiectasias
- Gravedad engrosamiento peribronquial
- Extensión bronquiectasias
- Enfisema
- N° Bullas

⁴ Albi G, Rayón-Aledo JC, Caballero P, Rosado P, García-Esparza E. [Cystic fibrosis in images: the Bhalla scoring system for computed tomography in paediatric patients]. Radiología. 2012 May-Jun;54(3):260-8.

⁵ Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991Jun;179(3):783-8.



- N° generaciones bronquiales

2. Parámetros digestivos/hepáticos

Datos abdominales Fecha:

- Signos de varices esofágicas
- Uso de ácido ursodesoxicólico
- Elastasa fecal (<200mcg/g->200mcg/g):
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Cirrosis
- Esteatosis hepática
- Datos fibroscan:
 - Mediana en kilopascales
 - IQR/mediana (en %)

Datos biopsia hepática Fecha

- Esteatosis >5% (sí/no)
- Esteatohepatitis (sí/no)
- Fibrosis: 0-1-2-3-4.

3. Pruebas de metabolismo óseo

Densitometría Fecha

- Osteopenia (SI/NO)
 - Cadera (SI/NO)
 - Columna (SI/NO)
- Osteoporosis (SI/NO)
 - Cadera (SI/NO)
 - Columna (SI/NO)

4. Datos analíticos

Datos analíticos generales Fecha

- Proteína C reactiva (PCR)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Fibrinógeno
- Aspartato aminotransferasa (GOT)
- Alanina aminotransferasa (GPT)
- Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)



Fosfatasa alcalina
Bilirrubina total
Bilirrubina conjugada
Plaquetas
Vitamina A
Vitamina E
Vitamina D
Prealbúmina
Colesterol total
Colesterol HDL

Datos microbiología (Prueba esputo) Fecha

Primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*):

Erradicación *P. aeruginosa*:

Infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*:

Primoinfección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR):

Erradicación SAMR:

Infección bronquial crónica por SAMR :

Primoinfección por otros microorganismos potencialmente patógenos (MPP):

Erradicación de MPP:

Infección bronquial crónica por MPP:

Otras infecciones:

- Fungicas (Si/NO)
 - Cuáles:
- MNT Micobacterias no tuberculosas (MNT) (Si/NO)
 - Cuáles
- Otras:

5. Otras complicaciones

Diabetes (Tipo) Fecha:

Intolerancia hidrocarbonada (SI/NO) Fecha:

Exámenes oftalmológicos: Opacidad del cristalino/cataratas Fecha:

6. Cuestionario de calidad de vida (adultos)- CFQR 14 VALIDADO⁶ Fecha:

⁶Oliveira G et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR 14+ Spain). Arch Bronconeumol 2010; 46(4):165-75. Disponible en:



TRATAMIENTOS PREVIOS Y CONCOMITANTES

Deberán justificarse todos los tratamientos previos recibidos.

Administración de Orkambi 100/125 o TEZ/IVA+IVA

- Fecha de inicio de tratamiento.
- Dosis y pauta.
- Interrupciones del tratamiento: razones y fechas.
- Abandonos del tratamiento:
Decisión del paciente, por efectos adversos, por falta de eficacia, otros
Fecha:

MEDICIÓN A LAS 24 SEMANAS DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO (obligatorios)

Nº EP:

Nº EP con hospitalización Fecha:

Nº EP con necesidad de tratamiento antibiótico IV domiciliario Fecha:

Días totales de tratamiento antibiótico IV:

ppFEV1. Fecha:

Datos antropométricos. Peso (Kg): Altura (cm): Fecha:

Reacciones adversas relacionadas con el medicamento que obliguen a la interrupción o al abandono del tratamiento⁷:

MEDICIÓN A LAS 48 SEMANAS DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO (obligatorios).

Nº EP:

Nº EP con hospitalización Fecha:

Nº EP con necesidad de tratamiento antibiótico IV domiciliario Fecha:

Días totales de tratamiento antibiótico IV:

<https://www.archbronconeumol.org/es-validacion-version-espanola-del-cuestionario-articulo-S0300289610000414>

⁷ Es obligatorio recoger problemas de seguridad o tolerabilidad que supongan la discontinuación del tratamiento. Estos problemas deben estar correlacionados exclusivamente y de forma inequívoca con el fármaco, descartando cualquier otra posibilidad debida a fármacos concomitantes.



ppFEV1. Fecha:

Datos antropométricos. Peso (Kg): Altura (cm): Fecha:

Reacciones adversas relacionadas con el medicamento que obliguen a la interrupción o al abandono del tratamiento⁷:

MEDICIÓN A LAS 72 SEMANAS DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO (obligatorios).

Nº EP:

Nº EP con hospitalización Fecha:

Nº EP con necesidad de tratamiento antibiótico IV domiciliario Fecha:

Días totales de tratamiento antibiótico IV:

ppFEV1. Fecha:

Datos antropométricos. Peso (Kg): Altura (cm): Fecha:

Reacciones adversas relacionadas con el medicamento que obliguen a la interrupción o al abandono del tratamiento⁷:

MEDICIÓN A LAS 96 SEMANAS DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO Y CADA 24 SEMANAS.

Nº EP:

Nº EP con hospitalización Fecha:

Nº EP con necesidad de tratamiento antibiótico IV domiciliario Fecha:

Días totales de tratamiento antibiótico IV:

ppFEV1. Fecha:

Datos antropométricos. Peso (Kg): Altura (cm): Fecha:

Reacciones adversas relacionadas con el medicamento que obliguen a la interrupción o al abandono del tratamiento⁷:

SEGURIDAD Se realizará monitorización continua de la seguridad. Además, se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través del centro de farmacovigilancia autonómico correspondiente, (www.notificaram.es).

En particular deberán registrarse:

- Sospechas de reacciones adversas que obliguen a la interrupción o al abandono del tratamiento.

Reacciones adversas:

Suspensión/abandono:

Fecha:



Trastornos hepatobiliares: SI/NO

Trastornos respiratorios: malestar torácico, disnea y respiración anómala. SI/NO

Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID). SI/NO

Hipertensión Arterial: SI/NO

Opacidad del cristalino/cataratas SI/NO

Otros efectos adversos.

Trasplante: SI/NO

Fecha:

Exitus: SI/NO

Fecha:

Datos opcionales a las 48 semanas (+/- 4 semanas) (valor y fecha):

1. Valoración pulmonar

1.1. Datos funcionales respiratorios

Espirometría

Fecha:

FEV1 ml:

FVC ml

ppFVC

FEV1/FVC

Pletismografía

Fecha:

TLC ml

ppTLC

Volumen residual (RV) ml

ppRV

Difusión

Fecha :

DLCO

KCO

Test de marcha de 6 metros (WT6M)

Fecha:

Distancia en metros

SO₂I %

SO₂F %

SO₂ media %



FC

Disnea Borg:

1.2. Datos pruebas de imagen

Tomografía computerizada, clasificación de Bhalla^{8,9}

Fecha:

- Puntuación global:

- Atrapamiento aéreo
- Atelactasias
- Tapones mucosos
- Gravedad de las bronquiectasias
- Gravedad engrosamiento peribronquial
- Extensión bronquiectasias
- Enfisema
- N° Bullas
- N° generaciones bronquiales

2. Parámetros digestivos/hepáticos

Datos abdominales **Fecha:**

Signos de varices esofágicas

Uso de ácido ursodesoxicólico

Elastasa fecal (<200mcg/g->200mcg/g):

Hepatomegalia

Esplenomegalia

Cirrosis

Esteatosis hepática

Datos fibroscan:

- Mediana en kilopascales
- IQR/mediana (en %)

Datos biopsia hepática **Fecha**

Esteatosis >5% (sí/no)

⁸ Albi G, Rayón-Aledo JC, Caballero P, Rosado P, García-Esparza E. [Cystic fibrosis in images: the Bhalla scoring system for computed tomography in paediatric patients]. Radiología. 2012 May-Jun;54(3):260-8.

⁹ Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991Jun;179(3):783-8.



Esteatohepatitis (sí/no)

Fibrosis: 0-1-2-3-4.

3. Pruebas de metabolismo óseo

Densitometría	Fecha
---------------	-------

Osteopenia (SI/NO)

- Cadera (SI/NO)
- Columna (SI/NO)

Osteoporosis (SI/NO)

- Cadera (SI/NO)
- Columna (SI/NO)

4. Datos analíticos

Datos analíticos generales	Fecha
----------------------------	-------

PCR

VSG

Fibrinógeno

GOT

GPT

GGT

Fosfatasa alcalina

Bilirrubina total

Bilirrubina conjugada

Plaquetas

Vitamina A

Vitamina E

Vitamina D

Prealbúmina

Colesterol total

Colesterol HDL

Datos microbiología (Prueba esputo)	Fecha
-------------------------------------	-------

Primoinfección por *P. aeruginosa*:

Erradicación *P. aeruginosa*:

Infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*:

Primoinfección por SAMR:



Erradicación SAMR:

Infección bronquial crónica por SAMR :

Primoinfección por otros MPP:

Erradicación de MPP:

Infección bronquial crónica por MPP:

Otras infecciones:

- Fungicas (Si/NO)
 - Cuáles:
- MNT Micobacterias no tuberculosas (MNT) (Si/NO)
 - Cuáles
- Otras:

5. Otras complicaciones

Diabetes (Tipo)

Fecha:

Intolerancia hidrocarbonada (SI/NO) Fecha:

Exámenes oftalmológicos: Opacidad del cristalino/cataratas Fecha:

6. Cuestionario calidad de vida (adultos)- CFQR 14 VALIDADO¹⁰ Fecha:

¹⁰ Oliveira G et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR 14+ Spain). Arch Bronconeumol 2010; 46(4):165-75. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-validacion-version-espanola-del-cuestionario-articulo-S0300289610000414>



1 ANEXO

Para la definición de EP se considerará la propuesta por EuroCareCF Working Group, 2011

Definición de EuroCareCF WG (Bilton JCF 2011)

Una EP se define como la necesidad de un tratamiento complementario con antibióticos, indicada por una modificación reciente basada en al menos 2 de los elementos siguientes:

- Modificación del volumen o el color del esputo
- Aumento de la tos
- Malestar, fatiga o letargo
- Anorexia o pérdida de peso
- Disminución de la función pulmonar en un 10%
- Modificación radiográfica
- Aumento de la disnea

2 BIBLIOGRAFÍA

1. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013; 1 (2): 158-63.
2. European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Patient Registry (ECFSPR) Annual Report 2016. Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf (6 de febrero de 2019).
3. Informe de posicionamiento terapéutico de SYMKEVI .AEMPS <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tezacaftor-ivacaftor-Symkevi.pdf?x61620>
4. Ficha técnica autorizada Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película. Información disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151059005/FT_1151059005.pdf : [Acceso 25/10/2019].
5. Ficha técnica autorizada Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película. Información disponible en https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181306001/FT_1181306001.html: [Acceso 25/10/2019].
6. Ficha técnica autorizada Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película. Información disponible en



https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112782001/FT_112782001.pdf [Acceso 25/10/2019].

7. P.H. Quanjer, S. Stanojevic, T.J. Cole, X. Baur, G.L. Hall, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations *Eur Respir J.* 2012;40:1324-43.
8. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, *et al.* Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2011;10 Suppl 2:S79-81.