

# ALYFTREK®, nueva triple terapia de toma diaria para el tratamiento de la fibrosis quística, aprobada por la FDA.

Mateo Ruiz-Conca.

Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Valencia.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

*El medicamento fue aprobado para pacientes mayores de 6 años con al menos una mutación susceptible, incluyendo 31 mutaciones que hasta ahora no habían respondido a ningún otro modulador CFTR.*

La fibrosis quística es una enfermedad genética crónica, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen CFTR (del inglés, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), que regula el transporte iónico de cloro y bicarbonato, y agua a través de las membranas celulares. Esta enfermedad se caracteriza por la producción de moco que dificulta la respiración y favorece la aparición de infecciones respiratorias recurrentes. Además, también bloquea los conductos del páncreas, impidiendo la correcta absorción de nutrientes y provocando problemas digestivos. Actualmente, los tratamientos incluyen terapia de reemplazo enzimático, moduladores de CFTR, fisioterapia respiratoria y antibióticos para el control de infecciones pulmonares, mejorando la calidad y esperanza de vida de los pacientes (1).

El pasado diciembre de 2024, la FDA dio el visto bueno a la aprobación en los EE. UU. de ALYFTREK® (vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor), como modulador de CFTR. El medicamento consiste en una combinación triple de una única toma diaria, para el tratamiento de la fibrosis quística en personas mayores de 6 años que posean la mutación *F508del*, u otra de las mutaciones susceptibles (2,3). Mientras vanzacaftor

y tezacaftor son correctores diseñados para aumentar la cantidad de proteína CFTR en la superficie celular para facilitar el procesamiento y movimiento de la proteína CFTR, deutivacaftor es un potenciador. Su efecto es aumentar la probabilidad de apertura de canal de la proteína CFTR que llega a la superficie celular, con el objetivo de mejorar el flujo de sal y agua a través de la membrana (4).

La aprobación de la Agencia Americana se sustenta en ensayos clínicos Fase III que incluyeron más de 1000 pacientes, reclutados en más de 20 países. Los ensayos incluyeron dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento activo, de 52 semanas de duración, denominados SKYLINE 102 y SKYLINE 103. En ellos se evaluaba la eficacia de vanzacaftor (20 mg) / tezacaftor (100 mg) / deutivacaftor (250 mg) una vez al día en pacientes mayores de 12 años, comparada con otro fármaco también de la compañía Vertex, con sede en Boston, TRIKAFTA® (elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor) (5). Posteriormente, en un tercer estudio Fase III de 24 semanas, RIDGELINE 105, se evaluó la seguridad y eficacia de ALYFTREK en niños entre 6 y 11 años (6). En todos los estudios realizados se alcanzaron iguales o mejores resultados de porcentaje previsto del vo-

lumen espiratorio forzado en el primer segundo (ppFEV1), así como cloruro en el sudor (SwCl), parámetros utilizados comúnmente en esta enfermedad. El 86 % de las personas con fibrosis quística en ambos ensayos tuvieron un nivel SwCl por debajo del umbral diagnóstico de 60 mmol/L durante 24 semanas, en comparación con el 77 % de las personas tratadas con TRIKAFTA® (Odds ratio: 2.21; IC del 95 %: 1.55-3.15; P<0.0001). Además, el 31 % de las personas en ambos ensayos tuvieron un SwCl por debajo del umbral marcado para personas portadoras (30 mmol/L) durante 24 semanas, en comparación con el 23 % de las personas tratadas con TRIKAFTA® (Odds ratio: 2.87; IC del 95 %: 2.00-4.12; P<0.0001). La mayoría de los efectos adversos registrados durante los estudios fueron leves o moderados, y relacionados con las manifestaciones de la fibrosis quística, incluyendo exacerbación pulmonar infecciosa de la fibrosis quística (27.7%), tos (22.5%), COVID-19 (22.3%), nasofaringitis (21.3%), o dolor de cabeza (15.8%), entre otros (5,6).

Después de obtener la luz verde en EE. UU., el medicamento se encuentra actualmente siendo revisado por las correspondientes agencias reguladoras de la Unión Europea, y de otros países como en Reino Unido, Canadá, Suiza, Australia y Nueva Zelanda.

## Bibliografía

- Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1193-1208. doi: 10.1164/rccm.201910-1943SO. PMID: 31860331; PMCID: PMC7233349.
- Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). ALYFTREK. [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/218730s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218730s000lbl.pdf). Diciembre 2024.
- VERTEX. Press Release Details. Vertex Announces US FDA Approval of ALYFTREK™, a Once-Daily Next-in-Class CFTR Modulator for the Treatment of Cystic Fibrosis. <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-us-fda-approval-alyftrek-tm-once-daily-next>. Diciembre 2024.
- VERTEX. Press Release Details. Vertex Announces Positive Results From Pivotal Trials of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor, Next-In-Class Triple Combination Treatment for Cystic Fibrosis <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-positive-results-pivotal-trials>. Febrero 2024.
- Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, Kotsimbos T, Mermis J, Braun AT, O'Carroll M, Sutharsan S, Ramsey B, Mall MA, Taylor-Cousar JL, McKone EF, Tullis E, Floreth T, Michelson P, Sosnay PR, Nair N, Zahigian R, Martin H, Ahluwalia N, Lam A, Horsley A; VX20-121-102 Study Group; VX20-121-103 Study Group. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):256-271. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9. Epub 2025 Jan 2. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):e19. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00011-6. PMID: 39756424.
- Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, Tirakitsoontorn P, Ramsey B, Mall MA, Taylor-Cousar JL, McKone EF, Tullis E, Salinas DB, Zhu J, Chen YC, Rodriguez-Romero V, Sosnay PR, Davies G; VX21-121-105 Study Group. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):244-255. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7. Epub 2025 Jan 2. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):e19. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00010-4. PMID: 39756425.