

Andrea Alemany Cervera

IMPACTE DE LES TERÀPIES MODULADORES DEL CFTR EN EL PRONÒSTIC DE LA FIBROSI QUÍSTICA: REVISIÓ SISTEMÀTICA

TREBALL DE FI DE GRAU

**dirigit pel Dr. Amat Ortí Llaveria
i el Sr. Francesc Arasa Panisello**

Medicina



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Reus

2026

Dedicatòria

Sense cap dubte, dedico aquest treball i tots els anys d'estudi a la meua família, per ser un suport incondicional i la personificació de la paciència i l'amor.

En especial als meus pares, al meu germà, i als meus iaies Manuel i Vicència. Sóc qui sóc gràcies a vattros. Infinites gràcies.

Agraïments

Vull expressar el meu agraïment als meus tutors Amat Ortí i Francesc Arasa. En especial a Francesc, pediatra que s'ha entregat completament en aquest treball. Els seus consells i la seua dedicació han sigut fonamentals per poder portar el projecte endavant.

També agraïsc a totes les persones que m'han donat suport durant aquesta etapa acadèmica.

ÍNDEX

1. MOTIU DE LA REVISIÓ	3
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓ	6
4. OBJECTIUS	15
4.1. Objectiu general	15
4.2. Objectius específics	15
5. MATERIAL I MÈTODE	16
5.1. Disseny de l'estudi	16
5.2. Estratègia de cerca bibliogràfica	16
5.3. Extracció de dades i variables d'interès	17
5.4. Avaluació del risc de biaix	17
5.5. Síntesi dels resultats	17
5.6. Consideracions ètiques	18
6. RESULTATS	18
6.1. Selecció dels estudis	18
6.2. Característiques dels estudis inclosos	19
6.3. Avaluació del risc de biaix	21
6.4. Síntesi global del risc de biaix	22
7. DISCUSSIÓ	23
7.1. Interpretació global	23
7.2. Funció pulmonar (FEV1)	23
7.3. Exacerbacions i hospitalitzacions	24
7.4. Qualitat de vida (CFQ-R)	24
7.5. Supervivència	24
7.6. Genotip-resposta	25
7.7. Nous moduladors (2023–2025)	25
7.8. Teràpia gènica	26
7.9. Limitacions de la revisió	26
7.10. Implicacions clíniques de la revisió	27
8. CONCLUSIONS	28
9. BIBLIOGRAFIA	30
10. ANNEXOS	33
Annex I. Estratègia de cerca bibliogràfica	34
Annex II. Diagrama de flux PRISMA 2020	35
Annex III. Característiques dels principals estudis inclosos 2011-2023.	36
Annex IV. Avaluació del risc de biaix dels assaigs clínics aleatoritzats (RoB 2)	39
Annex V. Avaluació del risc de biaix dels estudis observacionals (NOS)	40
Annex VI. Evidència recent contextual	41
Annex VII. Llistat de verificació PRISMA 2020	44

1. MOTIU DE LA REVISIÓ

La fibrosi quística és una de les malalties genètiques potencialment mortals més freqüents en la població caucàsica. Des que la van explicar a classe, em va cridar especialment l'atenció, ja que, encara que coneixia el concepte, no era conscient de les limitacions que pot produir als pacients afectats, així com de la retallada esperança de vida.

I no sols em va semblar una malaltia complexa i interessant, sinó que al saber dels avanços que havien hagut en investigacions del tractament, vaig començar a valorar positivament enriquir-me més sobre el tema.

La recent aparició dels moduladors del CFTR representen un exemple clar de com la medicina pot canviar el pronòstic d'una malaltia genètica, modificant el pronòstic i la qualitat de vida dels que la pateixen.

Pel gran impacte que això pot tenir en els pacients del present i en els del futur, em va semblar interessant analitzar de manera sistemàtica la seva eficàcia i seguretat en la població pediàtrica, un camp on encara queda molt per estudiar.

2. ABSTRACT

Introducció. La fibrosi quística és una malaltia genètica autosòmica recessiva causada per mutacions en el gen CFTR, responsables d'una alteració del transport de clorur a través de les membranes epitelials. En els darrers anys, els moduladors del CFTR han suposat un canvi substancial en el tractament de la malaltia, fet que permet passar d'un abordatge principalment simptomàtic a una teràpia dirigida a la seva base molecular.

Objectius. Avaluar l'impacte clínic dels moduladors del CFTR en pacients amb fibrosi quística, analitzant principalment la funció pulmonar, les exacerbacions respiratòries, la qualitat de vida, la supervivència/progressió clínica i la relació entre genotip i resposta terapèutica.

Material i mètode. Es va realitzar una revisió sistemàtica seguint les recomanacions de la declaració PRISMA 2020. La cerca bibliogràfica es va efectuar a les bases de dades PubMed/MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE. Es van incloure assaigs clínics aleatoritzats, estudis observacionals i estudis de vida real publicats en anglès entre 2011 i 2022 en població de 0 a 18 anys. Finalment, es van seleccionar 16 estudis elegibles per a la síntesi qualitativa. Addicionalment, es va revisar evidència recent publicada entre 2023 i 2025 amb finalitat contextual i de discussió clínica.

Resultats i discussió. Els resultats mostren que els moduladors del CFTR, especialment les triples teràpies basades en elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, produeixen millores significatives de la funció pulmonar, amb increments rellevants del FEV1, així com una reducció de les exacerbacions respiratòries, de les hospitalitzacions i de la qualitat de vida. A més, els estudis observacionals suggereixen una possible estabilització de la progressió de la malaltia i una millora de la supervivència a llarg termini. La resposta terapèutica va demostrar estar clarament condicionada pel genotip. L'evidència recent (2023–2025) reforça aquests resultats i apunta cap a moduladors de nova generació (deutivacaftor i vanzacaftor) amb potencials avantatges farmacològics i d'adherència terapèutica.

Conclusions. Els moduladors del CFTR constitueixen actualment el tractament de primera línia en la majoria de pacients amb fibrosi quística susceptibles de resposta i han modificat significativament el pronòstic de la malaltia, iniciant el tractament en edats molt precoces donada la seva seguretat. Els moduladors de nova generació podrien ampliar encara més les opcions terapèutiques futures dins del context de la medicina personalitzada.

Paraules clau: fibrosi quística, moduladors CFTR, pediatria, funció pulmonar, revisió sistemàtica.

3. INTRODUCCIÓ

La fibrosi quística (FQ) és una malaltia genètica autosòmica recessiva causada per variants del gen *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), localitzat al braç llarg del cromosoma 7 (7q31.2) (1), (2),(3).

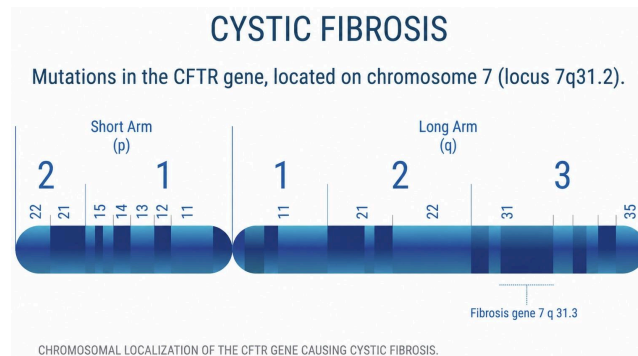


Figura 1. Localització del gen de la FQ al cromosoma 7- Font: (4)

Aquest gen codifica una proteïna transmembrana apical expressada a les cèl·lules epitelials de diversos òrgans. La proteïna CFTR està formada per cinc dominis principals: dos dominis transmembrana, cadascun amb sis segments helicoïdals que formen el porus del canal i permeten el transport de clorur; dos dominis citoplasmàtics d'unió a nucleòtids (NBD1 i NBD2), implicats en la regulació dependent d'ATP; i un domini regulador (R), responsable de la seva activació mitjançant fosforilació. La proteïna CFTR és essencial per al transport de clor i bicarbonat i, en conseqüència, per al manteniment de l'homeòstasi hidroelectrolítica i la hidratació adequada de les superfícies epitelials. La seva disfunció altera el transport de clor i bicarbonat i afavoreix un augment compensatori de l'absorció de sodi a través dels canals epitelials, produint deshidratació del líquid de superfície epitelial, augment de la viscositat de les secrecions i alteració del aclariment mucociliar. Aquest mecanisme constitueix la base fisiopatològica de la fibrosi quística i explica les principals manifestacions respiratòries i digestives de la malaltia.(Figura 2). (1,5)(2)(6)(7)

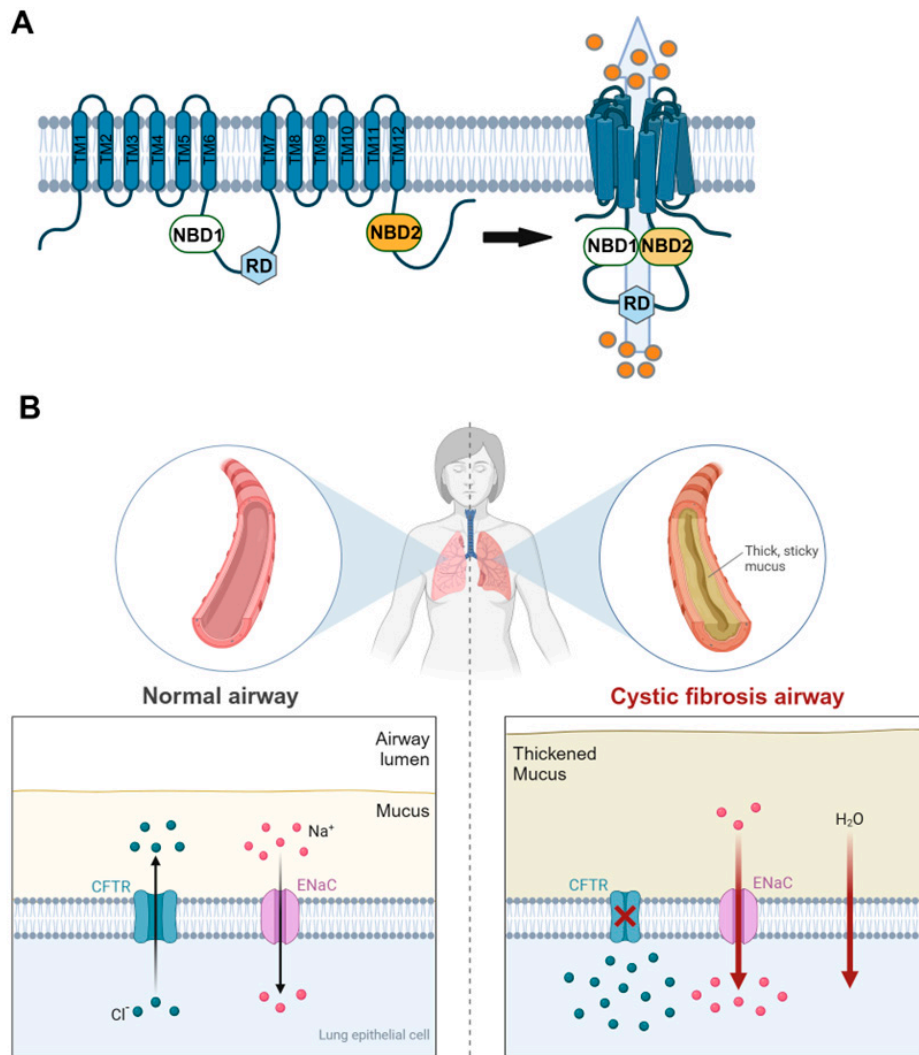


Figura 2. Disfunció de CFTR a la fibrosi quística. Font: (5)

Des del punt de vista clínic, la fibrosi quística es caracteritza per una afectació multisistèmica, amb predomini de la patologia respiratòria i digestiva.

A nivell pulmonar, l'alteració de l'aclariment mucociliar afavoreix l'acumulació de secrecions espesses, la colonització crònica per microorganismes patògens i el desenvolupament d'una resposta inflamatòria persistent. Aquest procés condueix progressivament a bronquièctasis, deteriorament de la funció pulmonar i, finalment, insuficiència respiratòria, que constitueix la principal causa de morbidimortalitat. (8–10)(11)

A nivell digestiu, són freqüents la insuficiència pancreàtica exocrina i la malabsorció de nutrients, així com altres complicacions com la diabetis relacionada amb la fibrosi quística o l'afectació hepatobiliar.(11)

La disfunció de la CFTR a les glàndules sudorípares impedeix la reabsorció normal de clor i sodi del conducte sudorípar, fet que provoca una concentració elevada de clor en la suor. Aquesta alteració constitueix la base fisiopatològica del test de la suor, emprat en el diagnòstic, en el qual valors de clorur ≥ 60 mmol/L són indicatius de fibrosi quística en el context clínic adequat.

Altres manifestacions: ili meconial, nefropatia, absència bilateral congènita dels conductes deferents...(Figura 3).

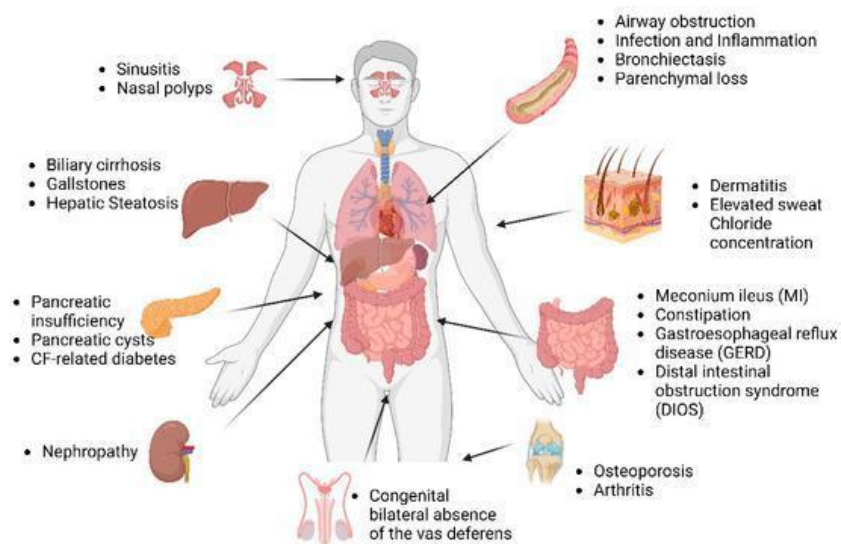


Figura 3. Afectació multisistèmica de la fibrosi quística. Font: (11).

La malaltia presenta una notable heterogeneïtat clínica, en gran part determinada per la variabilitat genètica del gen *CFTR*. Fins a l'actualitat se n'han descrit més de 2.000 variants genètiques, que es classifiquen segons el mecanisme pel qual alteren la funció de la proteïna (defectes de síntesi, processament, regulació o conductància).

Així, a nivell funcional, es classifiquen en (Figura 4):(12)

- Classe I: absència de la síntesi proteica (habitualment *nonsense*, *frameshift* o *splicing*) amb degradació de l'ARNm.
- Classe II: defecte de plegament i trànsit. La proteïna queda retinguda al reticle endoplàsmic, on es degrada prematurament (solen ser *missense* o delecions).
- Classe III: alteració de l'obertura del canal (són les "mutacions *gating*"). Solen ser *missense*.
- Classe IV: disminució substancial de la conductància del canal. S'inclouen en les mutacions *gating*. Solen ser *missense*.
- Classe V: reducció del nombre de canals CFTR a la superfície cel·lular, sovint per *splicing* alternatiu generant-se espècies d'ARNm aberrants i normals, la proporció de les quals pot variar entre pacients, i en diferents òrgans de cada pacient.
- Classe VI: inestabilitat de la proteïna a la membrana amb vida mitjana reduïda. Solen ser *missense*.
- Classe VII o IA (només reconeguda per alguns autors): grans delecions o duplicacions sense síntesi de proteïna ("no rescatables", no es poden rescatar farmacològicament).

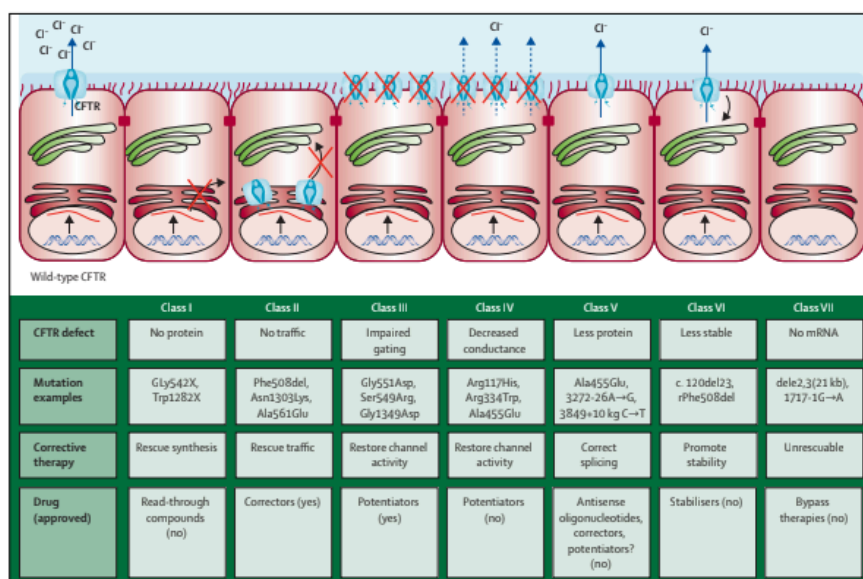


Figura 4. Classes de variants genètiques en la fibrosi quística i la seva implicació terapèutica.
Font: Adaptat de (12)

Aquesta heterogeneïtat molecular es tradueix en diferències en la gravetat clínica, l'edat d'inici i l'evolució de la malaltia (13), fet que ha estat clau per al desenvolupament de teràpies dirigides específicament a determinats defectes.

Des del punt de vista epidemiològic, la fibrosi quística és una de les malalties genètiques greus més freqüents en la població caucàsica. L'anàlisi epidemiològica actual es basa principalment en registres de pacients, que permeten una recollida sistemàtica i longitudinal de dades clíniques.

A Europa, l'*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* (ECFSPR)(14) inclou més de 56.000 pacients de 42 països. A Espanya, el *Registro Español de Fibrosis Quística* aporta dades representatives a nivell nacional, amb més de 2.600 pacients registrats.(15)

La incidència estimada de la fibrosi quística a Europa se situa entre 1/3.000 i 1/6.000 nounats vius, mentre que a Espanya és aproximadament d'1/4.800–1/4.900 naixements, amb variabilitat regional. Les incidències més baixes descrites en algunes comunitats autònomes, com Catalunya (1/6.244) o les Illes Balears (1/6.602), probablement reflecteixen principalment diferències genètiques poblacionals i factors demogràfics.

Els programes de cribratge neonatal implantats de manera precoç i homogènia han contribuït especialment a millorar la detecció precoç, la sistematització dels registres epidemiològics i l'abordatge clínic dels pacients.

En les darreres dècades, la prevalença de la malaltia ha augmentat progressivament, principalment com a conseqüència de la millora en el diagnòstic precoç i, sobretot, de l'increment de la supervivència dels pacients gràcies als avenços terapèutics.

Durant molts anys, el tractament de la fibrosi quística es basà fonamentalment en mesures simptomàtiques, incloent antibioteràpia per al control de les infeccions respiratòries, fisioteràpia respiratòria per afavorir l'eliminació de

secrecions, suplementes enzimàtics pancreàtics i suport nutricional. Tot i que aquestes intervencions van contribuir a millorar la qualitat de vida i la supervivència, no actuen sobre la causa subjacent de la malaltia i, per tant, tenen un impacte limitat en la seva progressió.

En aquest context, la investigació s'ha orientat cap al desenvolupament d'estratègies capaces de corregir el defecte molecular de base.

Després del descobriment del gen CFTR l'any 1989, es va començar a estudiar la teràpia gènica, una tècnica basada en la introducció d'una còpia funcional del gen, fent que la introducció d'aquesta permeti que es puguin produir proteïnes normals. Representa una aproximació potencialment curativa, actuant sobre tots els casos sense importar el tipus de mutació. No obstant això, malgrat dècades d'investigació, els resultats clínics han estat limitats a causa de dificultats relacionades amb l'eficiència dels vectors, la resposta immune i la persistència de l'expressió gènica (16).

A partir de gener de 2012, van aparèixer els moduladors del CFTR, que són molècules capaces de restaurar parcialment la funció de la proteïna CFTR alterada, emergint com una estratègia terapèutica innovadora que ha transformat el maneig de la malaltia. (17,18)(19)

A diferència dels tractaments simptomàtics, aquests fàrmacs actuen directament sobre la proteïna defectuosa, millorant la seva funció mitjançant diferents mecanismes segons el tipus d'alteració molecular.

L'efectivitat dels moduladors del CFTR depèn fonamentalment del tipus de defecte funcional de la proteïna, més que de la variant genètica, ja que aquests fàrmacs actuen sobre mecanismes moleculars específics com el plegament, el *gating* o l'estabilitat del canal. No obstant això, en la pràctica clínica, la indicació dels moduladors es basa en el genotip del pacient, atès que les autoritzacions reguladores i l'evidència clínica deriven d'assajos realitzats en variants genètiques concretes. Així, el genotip constitueix el requisit imprescindible per al diagnòstic molecular i la selecció terapèutica, mentre que la classificació

funcional permet comprendre i predir la resposta biològica al tractament. Els estudis recents reforcen la importància de l'estratificació genètica en la selecció dels moduladors CFTR i consoliden el paradigma de la medicina personalitzada en la fibrosi quística, especialment en pacients amb mutacions rares o amb resposta variable al tractament.(20)

Els moduladors del CFTR es classifiquen segons el seu mecanisme d'acció (Figura 5):

Els **potenciadors**, com l'ivacaftor, augmenten la probabilitat d'obertura del canal CFTR en proteïnes que arriben a la membrana però que tenen una funció alterada, essent especialment útils en mutacions de tipus *gating*.

Els **correctors**, com el lumacaftor, el tezacaftor o l'elexacaftor, afavoreixen el correcte plegament i transport intracel·lular de la proteïna, incrementant la seva presència funcional a la membrana, com en la mutació F508del.

Els **amplificadors** augmenten la producció de proteïna CFTR mitjançant l'increment de l'ARN missatger, tot i que no milloren directament la seva funció i actualment no estan disponibles a Espanya.

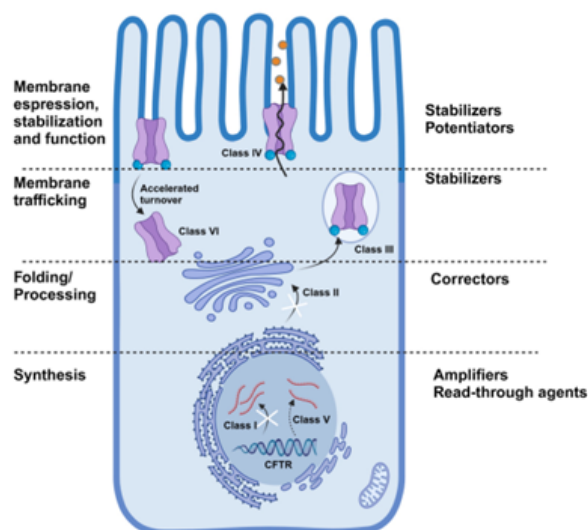


Figura 5. Tipus de moduladors de CFTR i el seu lloc d'acció. Font: (5)

Actualment, a Espanya, es disposa de diversos moduladors aprovats, com ivacaftor en monoteràpia i les combinacions lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor i elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, (i, des d'abril de 2026, posterior a l'inici d'aquesta revisió, vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor) cadascuna indicada per a determinats genotips. Aquestes teràpies han demostrat millores significatives en múltiples variables clíniques, incloent la funció pulmonar, la reducció de les exacerbacions respiratòries, la millora dels biomarcadors de funció CFTR i la qualitat de vida dels pacients. (7).

A la Taula 1 podem veure les diferents combinacions de fàrmacs aprovades a Espanya a 31 de desembre 2025, el tipus de modulador, les variants genètiques del CFTR, i l'edat.

Fàrmac	Tipus	Variants genètiques	Edat	Nom comercial Aprovació
Ivacaftor	Potenciador	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R en almenys un al·lel del gen CFTR.	≥ 4 mesos	Kalydeco® EMA 2012 SNS 2024
Lumacaftor + Ivacaftor	Corrector + Potenciador	Homozigots Phe508del	≥ 1 any	Orkambi® EMA 2015 SNS 2024
Tezacaftor + Ivacaftor	Corrector + Potenciador	Homozigots Phe508del, Heterozigots amb una sola còpia Phe508del més una de les següents mutacions de funció residual: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G, i 3849 + 10kbC → T	≥ 6 anys	Symkevi® EMA 2018 SNS pendent
Tezacaftor + Elexacaftor + Ivacaftor	2 Correctors + Potenciador	Almenys un al·lel F508del.	≥ 12 anys ≥ 2 anys (2024)	Kaftrio® EMA 2020 SNS 2021

Font: Elaboració pròpia

Taula 1. Moduladors CFTR aprovats a Espanya desembre 2025.

Posteriorment, s'ha aprovat un nou medicament per la FDA dels Estats Units a 2024, a l'abril de 2025 a per l'EMA a Europa, i a l'abril de 2026 a Espanya pel SNS: la triple combinació de vanzacaftor, tezacaftor (dos correctors) i deuvacaftor (potenciador) (ALYFTREK®), (21)(22) per a nens majors de 6 anys amb almenys una mutació no classe I del gen CFTR. És el primer modulador d'administració única diària i ha demostrat una eficàcia similar a Kaftrio®/Trikafta®, amb una millor reducció del clorur en suor i cobertura de noves mutacions. (23), (24).

L'impacte d'aquests tractaments també s'ha reflectit en les dades dels registres poblacionals, que mostren un increment notable de l'esperança de vida, superant actualment els 60 anys en cohorts recents (25), en contrast amb les estimacions inferiors als 30 anys a finals del segle XX. Aquest canvi representa un autèntic punt d'inflexió en la història natural de la fibrosi quística.

No obstant això, malgrat aquests avenços, encara existeixen interrogants rellevants, especialment pel que fa a l'efecte a llarg termini dels moduladors del CFTR sobre la progressió de la malaltia i la supervivència, així com sobre la seva eficàcia en diferents grups d'edat i genotips.

Per tal d'abordar aquestes qüestions, s'han desenvolupat nombrosos assajos clínics en els darrers anys. En particular, resulta d'especial interès l'avaluació de l'efectivitat d'aquests tractaments en població pediàtrica, ja que la instauració precoç d'aquests tractaments podria modificar significativament el curs evolutiu de la malaltia.

En aquest sentit, he realitzat una síntesi comparativa dels principals assajos clínics publicats en l'última dècada que avaluen ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor i elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en pacients menors de 18 anys.

La informació s'ha estructurat en una taula comparativa que inclou l'autor, l'any de publicació, el disseny de l'estudi, les característiques de la població (genotip i edat), la mida mostral i les principals variables d'efectivitat, com la funció pulmonar, les exacerbacions i la qualitat de vida.

En aquest context, es planteja la següent pregunta clínica: en pacients pediàtrics amb fibrosi quística, el tractament amb moduladors del CFTR, en comparació amb el tractament estàndard o l'era pre-moduladors, millora els principals resultats clínics, incloent la funció pulmonar, les exacerbacions respiratòries, la progressió de la malaltia i la qualitat de vida ?

Per donar resposta a aquesta qüestió, aquest treball es desenvolupa mitjançant una revisió sistemàtica de la literatura seguint la metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), d'acord amb les recomanacions internacionals vigents.(26)

4. OBJECTIUS

4.1. Objectiu general

Avaluar l'impacte del tractament amb moduladors del CFTR en el pronòstic clínic dels pacients de 0 a 18 anys amb fibrosi quística, en comparació amb el tractament estàndard o l'era pre-moduladors.

4.2. Objectius específics

- Analitzar l'efecte dels moduladors del CFTR sobre la funció pulmonar, mesurada principalment mitjançant el FEV1.
- Avaluar l'impacte dels moduladors del CFTR sobre la supervivència i l'esperança de vida dels pacients amb fibrosi quística.
- Determinar l'efecte del tractament amb moduladors del CFTR en la reducció de les exacerbacions respiratòries i les hospitalitzacions.
- Analitzar la millora en la qualitat de vida relacionada amb la salut en pacients tractats amb moduladors del CFTR.
- Explorar les diferències en la resposta al tractament segons el genotip i el mecanisme funcional de les variants del CFTR.

5. MATERIAL I MÈTODE

5.1. Disseny de l'estudi

Es va realitzar una revisió sistemàtica de la literatura seguint les recomanacions de la declaració PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). La llista de verificació PRISMA es presenta a l'Annex VII.

La pregunta clínica es va formular segons l'estructura PICO:

- **P (Population):** pacients pediàtrics (0-18 anys) amb fibrosi quística
- **I (Intervention):** tractament amb moduladors del CFTR
- **C (Comparison):** tractament estàndard o era pre-moduladors
- **O (Outcomes):** funció pulmonar, exacerbacions respiratòries, qualitat de vida, supervivència i resposta segons genotip.

5.2. Estratègia de cerca bibliogràfica

Es va realitzar una cerca sistemàtica a PubMed/MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE per identificar estudis sobre l'impacte clínic dels moduladors del CFTR en fibrosi quística pediàtrica. Es van incloure estudis publicats entre l'1 de gener de 2012 i el 31 de desembre de 2025, amb última actualització de cerca el gener de 2026.

Es van utilitzar descriptors MeSH i paraules clau relacionades amb la fibrosi quística, els moduladors CFTR i els principals outcomes clínics, combinats mitjançant operadors *booleans*. L'estratègia completa de cerca es presenta a l'Annex I.

Es van aplicar filtres per estudis en humans i articles publicats en anglès o castellà. Els registres identificats es van gestionar mitjançant el gestor bibliogràfic Zotero® (27), utilitzat per a l'eliminació de duplicats i l'organització del procés de selecció. El procés de cribratge es va realitzar mitjançant revisió de títol/resum i posterior lectura a text complet segons els criteris d'elegibilitat predefinits.

Es van incloure assaigs clínics aleatoritzats, estudis observacionals i cohorts amb població pediàtrica, o representació pediàtrica rellevant, que avaluessin l'impacte clínic dels moduladors CFTR. Es van excloure estudis preclínics, revisions narratives, sèries de casos reduïdes i estudis amb dades insuficients o cohorts duplicades.

5.3. Extracció de dades i variables d'interès

L'extracció de dades es va realitzar de manera sistemàtica mitjançant un formulari estructurat prèviament definit. Per a cada estudi es van recollir dades sobre el disseny metodològic, les característiques de la població, el genotip CFTR, la intervenció, la durada del seguiment i els principals resultats clínics.

La variable principal analitzada va ser la funció pulmonar, mesurada principalment mitjançant el FEV1 (% del valor predit). Com a variables secundàries es van analitzar les exacerbacions respiratòries, les hospitalitzacions, la qualitat de vida relacionada amb la salut (CFQ-R) [\(27\)](#), la supervivència/evolució clínica i la resposta terapèutica segons el genotip.

5.4. Avaluació del risc de biaix

L'avaluació del risc de biaix es va realitzar seguint les recomanacions del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (28). Els assaigs clínics aleatoritzats es van analitzar mitjançant l'eina RoB 2 (28,29), mentre que els estudis observacionals es van avaluar amb la Newcastle–Ottawa Scale (NOS) (28–30). La valoració es va efectuar mitjançant lectura crítica sistemàtica dels estudis inclosos, aplicant criteris estandarditzats segons cada eina metodològica.

5.5. Síntesi dels resultats

Donada l'heterogeneïtat metodològica dels estudis inclosos, especialment pel que fa al disseny, la població estudiada, els moduladors utilitzats i els *outcomes*

reportats, no es va considerar adequada la realització d'una metanàlisi quantitativa.

Els resultats es van sintetitzar de manera qualitativa i narrativa, agrupant els estudis segons els principals *outcomes* clínics analitzats: funció pulmonar, exacerbacions respiratòries, qualitat de vida, supervivència/evolució clínica i resposta segons genotip CFTR.

5.6. Consideracions ètiques

Atès que es tracta d'una revisió sistemàtica basada en estudis publicats, no va ser necessària l'aprovació per un comitè d'ètica.

6. RESULTATS

6.1. Selecció dels estudis

Es van identificar un total de 366 registres a través de les bases de dades electròniques (PubMed, Cochrane Library i EMBASE). Després de l'eliminació de 122 duplicats, es van obtenir 244 registres únics, que van ser sotmesos a un procés de cribratge per títol i resum.

Durant aquesta fase, es van excloure 187 estudis per no complir els criteris d'inclusió establerts. Els principals motius d'exclusió van ser la naturalesa de revisió narrativa o editorial, l'absència d'estudis en humans, la no rellevància respecte als moduladors del CFTR, la inclusió de població no adequada o la manca d'*outcomes* clínics d'interès.

Posteriorment, 57 articles van ser avaluats a text complet. D'aquests, 41 van ser exclosos per motius justificats, incloent la manca de dades sobre els *outcomes* definits (n=12), dissenys no elegibles (n=7), duplicació de dades (n=8), població no ajustada als criteris d'inclusió (n=7), durada insuficient del seguiment (n=4) o impossibilitat d'extracció de dades (n=3).

Finalment, 16 estudis van complir tots els criteris d'inclusió i van ser incorporats a la revisió sistemàtica.

El procés de selecció es representa en un diagrama de flux PRISMA a l'Annex II.

En aquest apartat únicament es presenten els estudis inclosos segons els criteris de selecció establerts en la revisió. La literatura recent publicada entre 2023 i 2025 no inclosa dins dels estudis elegibles s'utilitza amb finalitat contextualitzadora en l'apartat de *Discussió*.

6.2. Característiques dels estudis inclosos

Els 16 estudis inclosos en la revisió sistemàtica comprenen assaigs clínics aleatoritzats (RCT) de fase 2–3, així com estudis observacionals, cohorts i anàlisis basades en registres. En conjunt, es van incloure 9 RCT i 7 estudis de vida real, aportant evidència tant en entorns controlats com en pràctica clínica habitual.

Pel que fa a la població, els estudis inclouen principalment adolescents i adults, amb una representació progressivament creixent de població pediàtrica en estudis més recents, incloent infants i nens petits en estudis oberts amb ivacaftor. L'edat dels participants oscil·la des de menys de 2 anys fins a l'edat adulta.

En relació amb el genotip, la majoria d'estudis se centren en mutacions específiques del CFTR, especialment G551D (mutacions gating), F508del en estat homozigot o heterozigot, així com mutacions de funció residual. Aquesta estratificació genètica condiona tant la selecció dels tractaments com la resposta terapèutica observada.

Les intervencions analitzades inclouen diferents moduladors del CFTR: ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor i la triple teràpia elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Els RCT comparen majoritàriament aquestes intervencions amb placebo, mentre que els estudis observacionals utilitzen comparadors històrics, cohorts no tractades o dades pre-tractament.

La durada del seguiment varia entre 4 setmanes i diversos anys en estudis de registre, amb una major extensió temporal en els estudis observacionals.

Les variables analitzades, en coherència amb la pregunta PICO, van incloure principalment la funció pulmonar (FEV1), les exacerbacions respiratòries, la qualitat de vida relacionada amb la salut (mitjançant el qüestionari CFQ-R), la supervivència i la progressió clínica, així com la resposta terapèutica segons el genotip del CFTR. Les variables només es van considerar quan eren reportades explícitament pels estudis inclosos, especialment en el cas del FEV1 quantitatiu, el CFQ-R validat i les dades de supervivència procedents d'estudis observacionals o de registre amb seguiment prolongat.

En conjunt, els estudis presenten una heterogeneïtat moderada en termes de disseny, població i durada del seguiment, però amb una coherència elevada en les variables clíniques analitzades.

La informació dels estudis inclosos es va sintetitzar en una taula comparativa (Annex III) que recull l'autor, l'any de publicació, el disseny de l'estudi, les característiques de la població, la intervenció analitzada i els principals outcomes clínics, incloent la funció pulmonar (FEV1), les exacerbacions respiratòries, la qualitat de vida (QoL/CFQ-R) i la supervivència. Aquesta síntesi va permetre una anàlisi estructurada de l'evidència disponible en el període estudiat, tenint en compte l'heterogeneïtat metodològica i l'absència de comparacions directes entre moduladors CFTR.

6.3. Avaluació del risc de biaix

Es va avaluar el risc de biaix dels assajos clínics amb l'escala RoB 2 (Annex IV).

Els assaigs clínics aleatoritzats pivotals de fase 3 van presentar globalment un baix risc de biaix, amb adequada randomització, ocultació de l'assignació, comparador placebo i mesura objectiva dels *outcomes* clínics principals (FEV1, exacerbacions i qualitat de vida segons CFQ-R).

Els estudis pediàtrics oberts (Davies et al. 2016 i Rosenfeld et al. 2018) van mostrar un risc elevat de biaix degut principalment a l'absència de randomització i comparador, així com al disseny *open-label*. Tot i això, aquests estudis es van incloure per l'interès específic en seguretat i farmacodinàmica en població pediàtrica primerenca.

Els estudis observacionals i basats en registres van mostrar globalment una qualitat metodològica moderada-alta segons la Newcastle–Ottawa Scale (Annex V). Els estudis de registre poblacional (Volkova et al. i CFF Registry) van obtenir les puntuacions més elevades, principalment per la representativitat de les cohorts, la llarga durada del seguiment i la robustesa dels *outcomes* clínics.

Els estudis de vida real amb cohorts multicèntriques també van presentar bona qualitat metodològica, tot i les limitacions inherents a l'absència de randomització i la possibilitat de factors de confusió residuals. L'estudi de Regard et al. va mostrar qualitat moderada per la naturalesa descriptiva i l'heterogeneïtat dels estudis inclosos.

6.4. Síntesi global del risc de biaix

Globalment, els assaigs clínics aleatoritzats inclosos van presentar un baix risc de biaix, especialment els estudis pivotals de fase 3 controlats amb placebo, amb adequada randomització, cegament i mesura objectiva dels outcomes clínics principals.

Els principals riscos de biaix es van identificar en els estudis pediàtrics *open-label*, principalment per l'absència de randomització, grup comparador i cegament.

Els estudis observacionals i basats en registres van mostrar globalment una qualitat metodològica moderada-alta segons la *Newcastle–Ottawa Scale*, destacant especialment els estudis multicèntrics i de registre poblacional. Les principals limitacions metodològiques van estar relacionades amb l'absència de randomització i la possible presència de factors de confusió residuals.

En conjunt, el cos d'evidència inclòs en aquesta revisió sistemàtica presenta una qualitat metodològica globalment moderada-alta.

7. DISCUSSIÓ

7.1. Interpretació global

La present revisió sistemàtica sintetitza l'evidència disponible sobre l'impacte dels moduladors del CFTR en la fibrosi quística, amb especial atenció a la funció pulmonar, les exacerbacions respiratòries, la qualitat de vida, la supervivència i la resposta terapèutica segons el genotip. Els estudis inclosos mostren de manera consistent una millora clínica associada als moduladors del CFTR, especialment amb les teràpies d'alta eficàcia basades en elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

En conjunt, els resultats obtinguts reforcen el canvi de paradigma terapèutic experimentat en la fibrosi quística durant la darrera dècada, passant d'un tractament principalment simptomàtic a estratègies dirigides al defecte molecular subjacent. Aquest canvi ha comportat millores rellevants en múltiples *outcomes* clínics, tant en assaigs clínics aleatoritzats com en estudis de vida real i registres poblacionals.

Atesa la ràpida evolució en aquest camp, la discussió integra també evidència recent publicada entre 2023 i 2025 amb finalitat contextual i comparativa (Annex VI). Aquests estudis no formen part de la síntesi sistemàtica principal ni del diagrama PRISMA, però permeten valorar la consistència temporal dels resultats, l'impacte dels nous moduladors i les perspectives futures del tractament de la fibrosi quística.

7.2. Funció pulmonar (FEV1)

Respecte als assaigs clínics inclosos a l'apartat de Resultats, veiem les millores significatives en FEV1, sobretot amb les triples teràpies (en especial la combinació elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor).

Les triples teràpies mostren la capacitat d'aquestes combinacions de corregir simultàniament diferents defectes moleculars del CFTR, principalment el defecte de processament i la disfunció de *gating* associats a la mutació

F508del. Això es tradueix en una restauració funcional superior en comparació amb les teràpies duals.

Així, des d'un punt de vista fisiopatològic, les combinacions que permeten una millor recuperació parcial del CFTR, disminueixen l'acumulació de moc i inflamació típiques de la fibrosi quística.

D'altra banda, els estudis recents confirmen aquests resultats i amplien l'evidència amb paràmetres més sensibles com el LCI (índex d'aclarament pulmonar) i tècniques d'imatge pulmonar.

7.3. Exacerbacions i hospitalitzacions

Es estudis suggereixen que s'aprecia una disminució de la càrrega bacteriana, i hi ha també menys grau d'inflamació i per tant d'obstrucció, cosa que es tradueix en reducció de les exacerbacions i de les hospitalitzacions.

Cal remarcar que molts estudis integren les hospitalitzacions en les exacerbacions, pel que a molts no apareixen diferenciats de manera independent.

7.4. Qualitat de vida (CFQ-R)

Els estudis inclosos mostren millores en CFQ-R, fet que suggereix que els beneficis dels moduladors CFTR no es limiten exclusivament a la funció pulmonar. Diversos estudis indiquen una reducció de la càrrega terapèutica diària, una major tolerància a l'activitat física, i una major adaptació a les activitats diàries.

7.5. Supervivència

Només els estudis de registre ja referits a l'apartat de Resultats ja aporten dades, no obstant atesa la limitada duració dels estudis, la variable supervivència és més difícil d'avaluar. Tot i així, sí que s'ha vist una reducció de la mortalitat, menys necessitat d'hospitalització i també de transplantaments.

7.6. Genotip–resposta

Els estudis referenciats mostren dependència clara del genotip. Per exemple les mutacions de *gating*, com G551D, presenten una resposta especialment favorable a ivacaftor, ja que aquest potenciador incrementa la probabilitat d'obertura del canal CFTR.

En canvi, la mutació F508del combina altres defectes més complexos, fet que justifica la necessitat de l'associació de dos correctors amb algun potenciador en les triples teràpies.

Aquesta relació ha estat reforçada per estudis recents en vida real, que demostren que l'efectivitat dels moduladors varia segons mutacions específiques i recolzen el model de medicina personalitzada en la fibrosi quística.

Tot i els avenços actuals, continua existint un percentatge de pacients que no responen, o amb mutacions rares que encara no disposen de tractaments altament eficaços. En aquest context, altres estratègies com els tractaments basats en ARNm (amplificadors) o la teràpia gènica representen línies de recerca especialment prometedores.

7.7. Nous moduladors (2023–2025)

Els moduladors de nova generació del CFTR, incloent combinacions com vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor, representen una evolució significativa en el tractament de la fibrosi quística.

Els estudis més recents indiquen que aquestes noves teràpies mantenen una eficàcia comparable o superior a la de la triple teràpia actual. Pel que fa a la funció pulmonar i qualitat de vida l'eficàcia és similar, tot i que amb una possible superioritat en la reducció del clorur en suor, marcador relacionat amb una major restauració funcional del CFTR. També presenten un perfil farmacològic més favorable, caracteritzat per una major estabilitat, menor interacció

medicamentosa i potencial millora en la tolerabilitat. A més, aquests nous moduladors presenten l'avantatge potencial d'una única dosi diària.

Aquestes característiques són especialment rellevants en població pediàtrica, on la seguretat a llarg termini i l'adherència al tractament són factors determinants.

Tot i que l'evidència disponible encara és limitada, els resultats suggereixen que aquests nous moduladors podrien consolidar-se com una opció terapèutica de referència en el futur, ampliant l'abast del tractament a un major nombre de pacients i reforçant el paradigma actual de medicina personalitzada en la fibrosi quística.

7.8. Teràpia gènica

En contrast amb l'eficàcia clínica demostrada dels moduladors del CFTR, la teràpia gènica en la fibrosi quística només ha evidenciat, fins al moment, una correcció parcial del defecte del transport de clor a nivell cel·lular i epitelial, tant *in vitro* com en models *in vivo*. Els estudis clínics inicials han mostrat que aquest efecte és limitat i transitori, principalment per barreres relacionades amb l'eficiència de transferència i la resposta immune als vectors virals. Tot i que els assaigs han confirmat un perfil de seguretat acceptable en fases primerenques, no s'han demostrat beneficis clínics sostinguts comparables als observats amb els moduladors. En aquest context, la teràpia gènica es manté com una línia de recerca prometedora a llarg termini, però actualment amb un paper complementari i no substitutiu respecte als tractaments moduladors, que continuen constituint l'estàndard terapèutic en la pràctica clínica.

7.9. Limitacions de la revisió

Aquesta revisió presenta algunes limitacions que s'han de tenir en compte en la interpretació dels resultats. En primer lloc, existeix una heterogeneïtat considerable entre els estudis inclosos, tant pel que fa al disseny metodològic

com a les característiques de les poblacions estudiades, els genotips analitzats i la durada del seguiment.

A més, gran part de les dades relacionades amb supervivència i evolució a llarg termini provenen principalment d'estudis observacionals, els quals, tot i aportar informació clínica molt valuosa, presenten limitacions.

Finalment, alguns estudis molt recents publicats entre 2023 i 2025 no han estat inclosos dins de la síntesi quantitativa principal, sinó utilitzats amb finalitat contextualitzadora dins la discussió, atesa la seva recent publicació i l'absència de seguiments prolongats.

7.10. Implicacions clíniques de la revisió

Els resultats d'aquesta revisió suggereixen que els moduladors del CFTR han representat un canvi substancial en el tractament de la fibrosi quística, passant d'un abordatge principalment simptomàtic a una estratègia dirigida a la base molecular de la malaltia.

Les diferents teràpies moduladores han demostrat millores rellevants en múltiples variables clíniques, incloent la funció pulmonar, les exacerbacions respiratòries, la qualitat de vida, etc. A més, les dades observacionals disponibles apunten cap a una possible modificació del curs natural de la malaltia, amb estabilització funcional i reducció de la mortalitat i del trasplantament pulmonar en alguns grups de pacients.

Per aquest motiu, els moduladors CFTR s'han convertit actualment en el tractament de primera línia per a la majoria de pacients amb mutacions susceptibles de resposta.

8. CONCLUSIONS

La present revisió sistemàtica mostra que els moduladors del CFTR han modificat substancialment el tractament de la fibrosi quística, passant d'un abordatge principalment simptomàtic a una estratègia dirigida a la base molecular de la malaltia. Els estudis inclosos evidencien millores clínicament rellevants de la funció pulmonar, especialment amb les triples teràpies basades en elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, i una millora de la qualitat de vida relacionada amb la salut.

La resposta terapèutica als moduladors està clarament condicionada pel genotip. Les mutacions de *gating* presenten una resposta especialment favorable a ivacaftor, mentre que les triples teràpies han demostrat una elevada eficàcia en pacients amb almenys una mutació F508del, incloent heterozigots amb mutacions de funció mínima. Aquestes dades reforcen el paper de la medicina personalitzada en el tractament de la fibrosi quística.

Els estudis observacionals i les dades procedents de registres internacionals suggereixen una possible modificació del curs natural de la malaltia, amb estabilització funcional sostinguda i disminució de les hospitalitzacions, així com una potencial reducció de la mortalitat i del trasplantament pulmonar en determinats grups de pacients. Tot i això, la major part de les dades sobre supervivència provenen d'estudis observacionals, per la qual cosa encara són necessaris seguiments més prolongats.

En la població pediàtrica, l'ampliació progressiva de l'aprovació dels moduladors a edats cada vegada més primerenques, juntament amb les dades creixents sobre la seua seguretat i eficàcia en xiquets, suggereix un potencial benefici encara major quan el tractament s'inicia precoçment, abans de l'establiment del dany pulmonar irreversible.

La nova generació de moduladors, com la combinació vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor presenta avantatges farmacològics i una possible major restauració funcional del CFTR. Paral·lelament, estratègies

emergents com la teràpia gènica o els tractaments basats en ARNm representen línies prometedores per als pacients amb mutacions rares o que no responen als tractaments actuals, tot i que encara no han demostrat una eficàcia clínica comparable als moduladors disponibles.

En conjunt, els moduladors del CFTR constitueixen actualment el tractament de primera línia en la majoria de pacients amb fibrosi quística susceptibles de resposta, i han modificat significativament el pronòstic i la qualitat de vida associada a la malaltia.

Els principals reptes de futur se centren en ampliar l'accés a aquests tractaments, consolidar l'evidència d'efectivitat a llarg termini i desenvolupar noves alternatives terapèutiques per als pacients que encara no disposen d'opcions eficaces.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023 Nov 2;389(18):1693–707.
2. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2195–211.
3. Zeng C, Han ST, Cassini TA, Raraigh KS, Tran TC, Yang J, et al. Diseases Common in Persons With Cystic Fibrosis Among CFTR Heterozygotes. *JAMA Intern Med*. 2025 Aug 1;185(8):1014–24.
4. Website [Internet]. Available from: iStock [Internet]. Fibrosis Quistica.Las mutaciones en el gen CFTR, situado en el. Available from: <https://www.istockphoto.com/es/vector/fibrosis-quistica-las-mutaciones-en-el-gen-cftr-situado-en-el-cromosoma-7-gm1411568348-461351382>
5. Vilella VR, Castaldo A, Scialò F, Castaldo G. How Effectively Can Oxidative Stress and Inflammation Be Reversed When CFTR Function Is Pharmacologically Improved? Antioxidants (Basel) [Internet]. 2025 Mar 4;14(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox14030310>
6. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023 Jun 6;329(21):1859–71.
7. Mall MA, Burgel PR, Castellani C, Davies JC, Salathe M, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Aug 8;10(1):53.
8. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2007;58:157–70.
9. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 May 14;1:15010.
10. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S4–15.e1.
11. Ramananda Y, Naren AP, Arora K. Functional Consequences of CFTR Interactions in Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Mar 16;25(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25063384>
12. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8):662–74.
13. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet*. 2013 Oct;45(10):1160–7.
14. ECFS Patient Registry [Internet]. 2025. ECFS Patient Registry — European Cystic Fibrosis Society. Available from: <https://pr.ecfs.eu/>
15. [No title] [Internet]. Available from: <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2023/10/Registro-FQ-informe-2021.pdf>.

16. Plasschaert LW, MacDonald KD, Moffit JS. Current landscape of cystic fibrosis gene therapy. *Front Pharmacol*. 2024 Oct 8;15:1476331.
17. Pastor-Vivero MD, Costa i Colomer J, Martín de Vicente C, Vicente-Santamaria S, García Romero R, González Jiménez D, et al. Avances en el tratamiento de la fibrosis quística: los moduladores de la CFTR. *An Pediatr (Barc)*. 2025 May;102(5):503857.
18. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*. 2016 Mar 30;352:i859.
19. Harman K, Dobra R, Davies JC. Disease-modifying drug therapy in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2018 Mar;26:7–9.
20. Tümmler B, Pallenberg ST, Dittrich AM, Graeber SY, Naehrlich L, Sommerburg O, et al. Progress of personalized medicine of cystic fibrosis in the times of efficient CFTR modulators. *Mol Cell Pediatr*. 2025 May 5;12(1):6.
21. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: PROSPECTO ALYFTREK 125 MG/50 MG/10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2026 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1251943002/P_1251943002.html
22. de Fibrosis Quística FE. Sanidad aprueba la financiación de Alyftrek y amplía la indicación de Kafrio para más mutaciones en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. FEFQ. FEFQ-Federación Española de Fibrosis Quística; 2026. Available from: <https://fibrosisquistica.org/en/sanidad-aprueba-la-financiacion-de-alyftrek-y-amplia-la-indicacion-de-kafrio-para-mas-mutaciones-en-el-sistema-nacional-de-salud/>
23. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. 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):256–71.
24. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. 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):244–55.
25. Rubin JL, McKinnon C, Pedra GG, Morgan DA, Zweig K, Liou TG. Impact of CFTR Modulators on Longitudinal Cystic Fibrosis Survival and Mortality: Review and Secondary Analysis. *Pulm Ther*. 2025 Sep;11(3):365–86.
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
27. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. [Validation of the Spanish version of the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain)]. *Arch Bronconeumol*. 2010 Apr;46(4):165–75.
28. Website [Internet]. Available from: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (current version) [Internet]. Available from:

<https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current>

29. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.
30. Website [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/288802810_The_Newcastle-Ottawa_Scale_NOS_for_Assessing_The_Quality_of_Nonrandomised_Studies_in_Meta-analyses
31. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1663–72.
32. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220–31.
33. 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 Nov 7;381(19):1809–19.
34. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2016 Feb;4(2):107–15.
35. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2018 Jul;6(7):545–53.
36. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Mar 1;205(5):529–39.
37. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jul 1;204(1):64–73.
38. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2020 Jan;19(1):68–79.
39. McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, Stuart Elborn J, Boyle MP, Wainwright CE, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV₁. *J Cyst Fibros*. 2019 Jan;18(1):94–101.
40. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells* [Internet]. 2022 May 28;11(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells11111769>
41. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two

- Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1612–20.
42. Graeber SY, Renz DM, Stahl M, Pallenberg ST, Sommerburg O, Naehrlich L, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Aug 1;206(3):311–20.
 43. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2024–35.
 44. 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 Nov 23;394(10212):1940–8.
 45. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2013–23.
 46. Website [Internet]. Available from: Website [Internet]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.cff.org/sites/default/files/2024-09/2023-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf
 47. Website [Internet]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01609-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01609-4)
 48. Heneghan M, Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Nov 20;11(11):CD010966.
 49. McNally P, Lester K, Stone G, Elnazir B, Williamson M, Cox D, et al. Improvement in Lung Clearance Index and Chest Computed Tomography Scores with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis Aged 12 Years and Older - The RECOVER Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Nov 1;208(9):917–29.
 50. Daines CL, Polineni D, Tullis E, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis and at Least One Allele: A Phase 3 Open-Label Extension Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 Oct;211(10):1901–14.
 51. Salvatore D, Pepe A. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis: A Review of Registry-Based Evidence. *J Clin Med* [Internet]. 2025 Jun 5;14(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14113978>
 52. Iftikhar IH, Rao ST, Nadama R, Janahi I, BaHammam AS. Comparative Efficacy of CFTR Modulators: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2025 Mar 18;203(1):49.

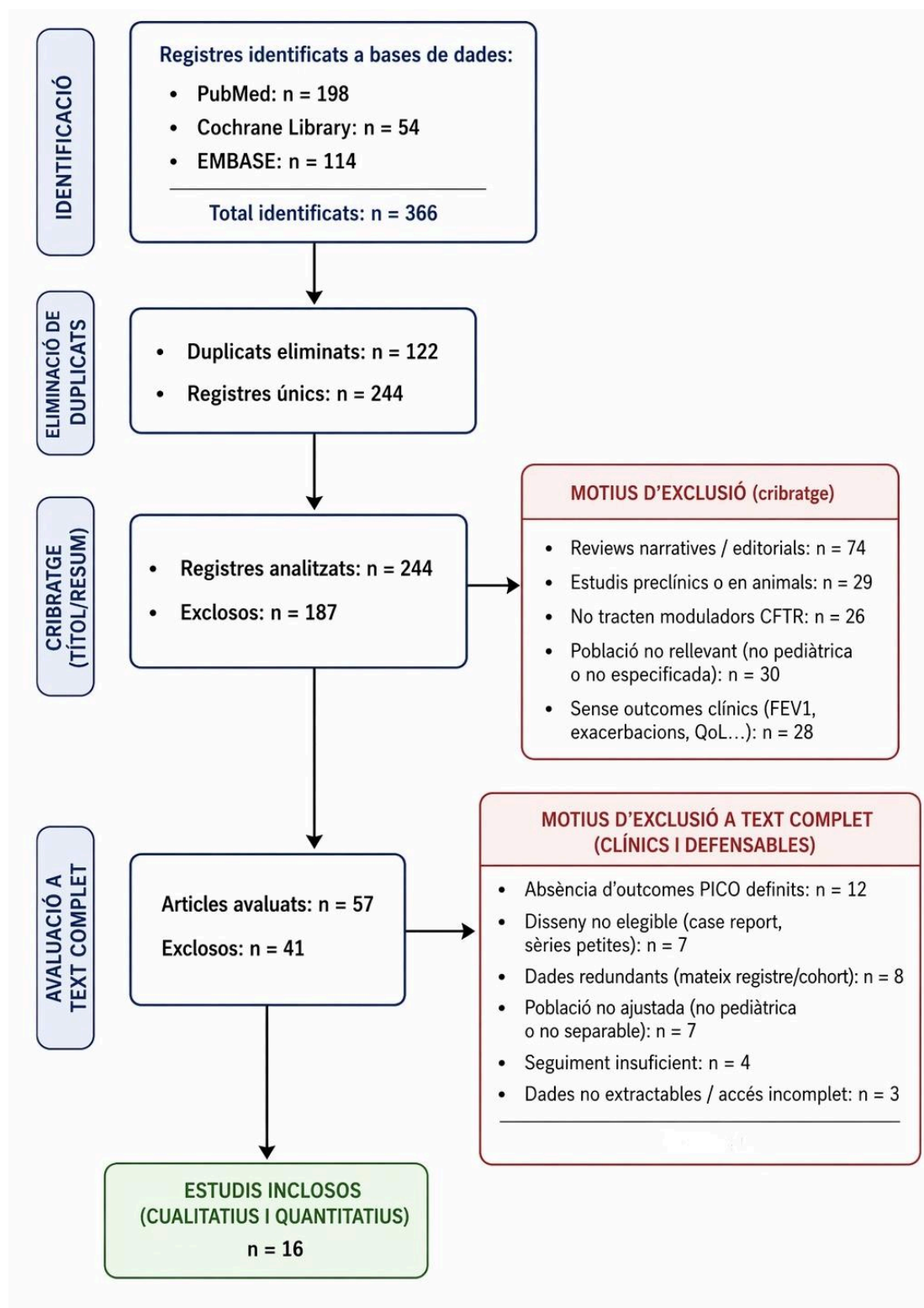
10. ANNEXOS

Annex I. Estratègia de cerca bibliogràfica

PubMed/MEDLINE	Cochrane Library	EMBASE
("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "cystic fibrosis") AND ("CFTR Modulators" OR ivacaftor OR lumacaftor OR tezacaftor OR elexacaftor OR "triple therapy") AND ("lung function" OR FEV1 OR survival OR exacerbations OR hospitalization OR "quality of life" OR CFQ-R) Filters: Humans English OR Spanish Publication date: 2012/01/01–2025/12/31	("cystic fibrosis") AND (ivacaftor OR lumacaftor OR tezacaftor OR elexacaftor) AND (FEV1 OR survival OR exacerbations OR "quality of life")	('cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis') AND ('CFTR modulator' OR ivacaftor OR lumacaftor OR tezacaftor OR elexacaftor) AND ('lung function' OR fev1 OR survival OR exacerbation OR hospitalization OR 'quality of life')

Font: Elaboració pròpia

Annex II. Diagrama de flux PRISMA 2020



Font: Elaboració pròpia

Annex III. Característiques dels principals estudis inclosos 2011-2023.

Font: Elaboració pròpia. NR: No reportat; N/A: No aplicable; QoL: Qualitat de vida

Autor (any)	Disseny	Edat (anys)	Genotip	Intervenció	Comparador	Durada	FEV1 (canvi)	Exacerbacions / hospitalització	QoL (CFQ-R)	Supervivència / progressió	Resposta segons genotip
Ramsey 2011(31)	RCT Fase 3	≥12	G551D	Ivacaftor	Placebo	48 setm	↑ significatiu (~+10%)	↓ exacerbacions	↑ CFQ-R	NR	Específic gating
Wainwright 2015(32)	RCT Fase 3	≥12	F508del homozigot	Lumacaftor/ Ivacaftor	Placebo	24 setm	↑ modest (~+3%)	↓ exacerbacions	↑ CFQ-R	NR	Específic F508del
Middleton 2019(33)	RCT Fase 3	≥12	≥1 F508del	Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Placebo	24 setm	↑ elevat (~+14%)	↓ exacerbacions	↑ CFQ-R	NR	Amplia F508del
Davies 2016(34)	Open-label	2–5	Gating	Ivacaftor	—	24 setm	NR	NR	NR	NR	Gating
Rosenfeld 2018(34, 35)	Open-label	<2	Gating	Ivacaftor	—	24 setm	NR	NR	NR	NR	Gating

Nichols 2022(36)	Observacional	Mixta	≥1 F508del	Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Pre-tractament	~6 mesos	↑ significatiu	↓ exacerbacions	↑ CFQ -R	NR	F508del
Burgel 2021(37)	Observacional	Adults	F508del	Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Històric	~1 any	↑ significatiu	↓ exacerbacions	NR	↓ progressió clínica	F508del
Volkova 2020(38)	Cohort registre	Mixta	Gating	Ivacaftor	No tractats	Llarg termini	NR	NR	NR	↑ supervivència	Gating
McColley 2019(39)	Cohort	≥12	F508del	Lumacaftor/Ivacaftor	—	~1 any	↑ discret	↓ exacerbacions	NR	NR	F508del
Regard 2022(40)	Observacional	Mixta	Divers	Moduladors	—	NR	↑	NR	NR	NR	Variable
Keating 2018(41)	RCT Fase 2	Adults	F508del	Triple (VX-445)	Placebo	4 setm	↑ significatiu	NR	NR	NR	F508del
Graeber 2022(42)	Cohort	Mixta	F508del	Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	—	~6 mesos	↑ (LCI/MRI també)	NR	NR	NR	F508del
Rowe 2017(43)	RCT Fase 3	≥12	Residual	Tezacaftor/Ivacaftor	Placebo	24 setm	↑ moderat	↓ exacerbacions	↑ CFQ -R	NR	Residual

Heijerman 2019(43, 44)	RCT Fase 3	≥ 12	F508del homozigot	Elxacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Placebo	24 setm	↑ elevat	↓ exacerbacions	↑ CFQ -R	NR	F508del
Taylor-Cousar 2017(45)	RCT Fase 3	≥ 12	F508del homozigot	Tezacaftor/Ivacaftor	Placebo	24 setm	↑ moderat	↓ exacerbacions	↑ CFQ -R	NR	F508del
Registry CFF 2023(46)	Registre	Poblacional	Divers	Moduladors	Històric	Llarg termini	NR	NR	NR	↑ supervivència (>60 anys)	Global

Annex IV. Avaluació del risc de biaix dels assaigs clínics aleatoritzats (RoB 2)

Font: Elaboració pròpia

Estudi	Procés de randomització	Desviacions de la intervenció	Dades incompletes	Mesura dels resultats	Selecció dels resultats reportats	Risc global
Ramsey et al. 2011	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc
Wainwright et al. 2015	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc
Middleton et al. 2019	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc
Keating et al. 2018	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc
Rowe et al. 2017	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc
Heijerman et al. 2019	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc
Taylor-Cousar et al. 2017	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc	Baix risc
Davies et al. 2016 (KIWI)	Alt risc	Alt risc	Algunes preocupacions	Baix risc	Algunes preocupacions	Alt risc
Rosenfeld et al. 2018 (ARRIVAL)	Alt risc	Alt risc	Algunes preocupacions	Baix risc	Algunes preocupacions	Alt risc

Annex V. Avaluació del risc de biaix dels estudis observacionals (NOS)

La Newcastle–Ottawa Scale (NOS) avalua la qualitat metodològica dels estudis observacionals en tres dominis:

- **Selecció** (màxim 4 estrelles): representativitat de la cohort i qualitat de la selecció dels participants.
- **Comparabilitat** (màxim 2 estrelles): control de factors de confusió i comparabilitat entre grups.
- **Outcome** (màxim 3 estrelles): qualitat de l'avaluació dels resultats i adequació del seguiment.

Classificació global:

- **Alta qualitat metodològica:** 7–9 estrelles.
- **Qualitat moderada:** 5–6 estrelles.
- **Baixa qualitat:** <5 estrelles.

Estudi	Selecció (0–4)	Comparabilitat (0–2)	Outcome (0–3)	Total NOS	Qualitat metodològica
Nichols et al. 2022	4	2	3	9	Alta
Burgel et al. 2021	4	2	3	9	Alta
Volkova et al. 2020	4	2	3	9	Alta
McColley et al. 2019	3	2	3	8	Alta
Regard et al. 2022	3	1	2	6	Moderada
Graeber et al. 2022	3	1	3	7	Alta
Cystic Fibrosis Foundation Registry 2023	4	2	3	9	Alta

Font: Elaboració pròpia

Annex VI. Evidència recent contextual

Font: Elaboració pròpia. NR: No reportat; N/A: No aplicable; QoL: Qualitat de vida

Autor (any)	Disseny	Edat	Genotip	Intervenció	Comparador	Durada	FEV1 (canvi)	Exacerbacions / hospitalització	QoL (CF Q-R)	Supervivència / progressió	Resposta segons genotip
Ong & Ramsey 2023(6)	Revisió sistemàtica	Totes les edats	Classes I–VI, F508del, gating, funció residual	Ivacaftor / Lum-Iva / Tez-Iva / ELX-TEZ-IVA	N/A	144 setm	↑ FEV1 amb ETI (13,8%)	↓ exacerbacions (63%)	↑ CF Q-R (fins 20,2)	↑ supervivència poblacional (36,3 → 53,1 anys)	F508del i gating: grans beneficis amb ETI. Resposta molt marcada en F508del/MF.
Grasemann & Ratjen 2023(1)	Revisió clínica	Totes les edats	Classes I–VI, F508del, mutacions rares	Ivacaftor / Lum-Iva / Tez-Iva / ELX-TEZ-IVA	N/A	144 setm	↑ FEV1 amb ETI (13,8%)	↓ exacerbacions (63%)	NR	NR	F508del majoritari (85%). Teratipatge per mutacions rares. Bona resposta en F508del i gating.
Taylor-Cousar et al. 2023(47)	Revisió	Totes les edats	Classes I–VI, especialment F508del	IVA / LUM-IVA / TEZ-IVA / ETI	N/A	144 setm	↑ FEV1 (IVA +10,6%; ETI +10–14%)	↓ exacerbacions (fins 63%)	↑ CF Q-R	↓ necessitat de transplantament	F508del/MF: ↑ FEV1 fins 10–14%. Gating: ~+10,6%. Duals menor efecte.

Heneghan et al. 2023(48)	Metanàlisi	≥2	Classe II, F508del, MF, RF	Lumacaftor / LUM-IVA / TEZ-IVA / ELX-TEZ-IVA	Placebo / comparació entre combinacions	72 setm	↑FEV1 significatiu (ETI +14,6%)	↓exacerbacions pulmonars	↑CF Q-R (fins +5,1)	NR	ETI: +10–14% FEV1. VTD similar o lleugerament superior. F508del principal beneficiat
McNally et al. 2023(49)	Observacional multicèntric (“real-world”)	≥12	F508del, F508del/MF	ELX/TEZ/IVA	Sense control	12 mesos	↑ FEV1 (+8,9%) i ↓ LCI (–2,5)	NR	↑ CF Q-R (+14,2)	NR	F508del/F508del i F508del/MF: millores similars; resposta bona en ambdós
Daines et al. 2025(50)	Extensió oberta Fase 3	≥12	F/MF, F/F	ELX/TEZ/IVA	N/A	192 setm	↑ sostingut ppFEV1; estabilització funció pulmonar	↓ exacerbacions (0,21/any)	↑ mantingut CF Q-R (+15,3 a +18,3)	NR	F508del (F/F i F/MF): resposta sostinguda similar. Benefici mantingut llarg termini.
Salvatore & Pepe 2025(51)	Revisió narrativa de registres internacionals	2 anys–adults	F508del, gating, variants raresF508del, gating, variants rares	IVA / LUM-IVA / TEZ-IVA / ETI	N/A	5 anys	↑ FEV1 (ETI +8,2 a +15,1%; IVA +8,4%)	↓ exacerbacions, ↓ hospitalitzacions i ús antibiòtics	NR	↓ mortalitat 72% i ↓ transplantament 85%	ETI i IVA molt efectius en F508del i gating. LUM-IVA menor eficàcia.

Keating et al. 2025(23)	RCT Fase 3	≥12	F/MF, F/F, gating, funció residual	Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor	ELX/TEZ/IVA	52 setmanes	↔ FEV1 (no inferior; +0,2%)	↔ exacerbacions (~0,29–0,32/any)	↑ CF Q-R	NR	F/MF i F/F: resposta similar ETI vs VTD (no inferioritat). Bona resposta en tots dos genotips F508del.
Hoppe JE et al. 2025(24)	Assaig clínic fase 3, multicèntric, open-label pediàtric	6–11	≥1 F508del	Vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor	Comparació respecte situació basal/prèvia amb elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI)	24 setmanes	↑ FEV1	↓ Exacerbació pulmonar infecciosa en 17%; Hospitalitzacions NR	elevat (mitjana 84,8)	No avaluada directament; els autors suggereixen potencial modificador precoç de la progressió de la malaltia iniciant moduladors en la infància	homozigots F508del, heterozigots F508del amb mutació mínima, i altres variants susceptibles de resposta a moduladors CFTR
Iftikhar et al. 2025(52)	Metanàlisi en xarxa	≥12	≥1 F508del	VTD / ETI / Tez-Iva / Lum-Iva	Placebo	NR	↑↑ FEV1 (VTD +12,78%; ETI +11,95%)	↓ exacerbacions	↑↑ CF Q-R (VTD +21,23; ETI +19,27)	NR	VTD i ETI: millor en F508del global; superior a teràpies duals. VTD lleugerament superior en alguns endpoints

Annex VII. Llistat de verificació PRISMA 2020

Font: Elaboració pròpia

Ítem PRISMA 2020	Descripció	Apartat del TFG
TÍTOL		
1	Identificar l'estudi com una revisió sistemàtica	Títol del treball
RESUM		
2	Resum estructurat segons PRISMA 2020 for Abstracts	2. Abstract
INTRODUCCIÓ		
3	Justificació de la revisió en el context de l'evidència existent	3. Introducció
4	Objectius o preguntes de recerca explícites	3. Introducció / 4.Objectius
MÈTODES		
5	Criteris d'inclusió i exclusió	5.2. Estratègia de cerca bibliogràfica
6	Fonts d'informació utilitzades	5.2. Estratègia de cerca bibliogràfica
7	Estratègia de cerca completa	5.2 Estratègia de cerca bibliogràfica
8	Procés de selecció dels estudis	5.2. Estratègia de cerca bibliogràfica
9	Procés d'extracció de dades	5.3. Extracció de dades i variables d'interès
10a	Variables i outcomes definits	5.3. Extracció de dades i variables d'interès
10b	Altres variables recollides	5.3. Extracció de dades i variables d'interès
11	Mètodes d'avaluació del risc de biaix	5.4.. Avaluació del risc de biaix
12	Mesures d'efecte utilitzades	5.3. Extracció de dades i variables d'interès
13a	Mètodes de síntesi dels resultats	5.5. Síntesi dels resultats
13b	Preparació de les dades per a síntesi	5.5.. Síntesi dels resultats

13c	Presentació tabulada o visual	5.5. Síntesi dels resultats
13d	Mètodes de síntesi quantitativa o narrativa	5.5. Síntesi dels resultats
13e	Anàlisi d'heterogeneïtat	5.5. Síntesi dels resultats
13f	Anàlisi de sensibilitat (si aplicable)	No aplicable
14	Avaluació del biaix de publicació	5.4. Avaluació del risc de biaix
15	Avaluació de la certesa de l'evidència	No aplicable
RESULTATS		
16a	Resultats de la cerca i selecció d'estudis	6.1. Selecció dels estudis
16b	Exclusió d'estudis i motius	6.1. Selecció dels estudis
17	Característiques dels estudis inclosos	6.2. Característiques dels estudis inclosos
18	Resultats de l'avaluació del risc de biaix	6.4. Síntesi global del risc de biaix
19	Resultats individuals dels estudis	6.2. Característiques dels estudis inclosos
20a	Resultats de síntesi globals	6.2. Característiques dels estudis inclosos
20b	Heterogeneïtat observada	6.2. Característiques dels estudis inclosos
20c	Anàlisi de sensibilitat	No aplicable
21	Resultats del biaix de publicació	7.9. Limitacions
22	Resultats de la certesa de l'evidència	No aplicable
DISCUSSIÓ		
23a	Interpretació general dels resultats	7. Discussió
23b	Limitacions de l'evidència inclosa	No aplicable
23c	Limitacions de la revisió	7.9. Limitacions de la revisió
23d	Implicacions pràctiques i futures línies	7.10. Implicacions clíniques de la revisió 8. Conclusions
ALTRES INFORMACIONS		

24a	Registre del protocol	No registrat
24b	Accés al protocol	No aplicable
24c	Modificacions del protocol	No aplicable
25	Fonts de finançament	No aplicable
26	Conflictes d'interès	No aplicable
27	Disponibilitat de dades/materials	10. Annexos