

LXII REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA
DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA (SLAIP) - ARGENTINA 2025
Evento presencial del 16 a 19 de noviembre de 2025

Estudio de biodisponibilidad comparativa entre formulaciones de Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor en niños con Fibrosis Quística

Comparative bioavailability study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor formulations in children with Cystic Fibrosis

Paulo Cáceres Guido^a, Adriana Sassone^b, Guillermo Taboada^a, Andrea Saulo^b, Silvana Agostini^c,
Candela Nogueira^c, Matías Cruz^c, Sara Rodríguez^c, Anabella Boto^c, Claudio Castaños^d

^aUnidad de Farmacocinética e Investigación en Farmacología Clínica – Farmacia, Hospital de Pediatría Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^bUnidad de Cromatografía - Laboratorio. Hospital de Pediatría Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^cHospital de Día Polivalente. Hospital de Pediatría Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^dServicio de Neumología. Hospital de Pediatría Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: Los moduladores de la proteína CFTR Elexacaftor (Ele) / Tezacaftor (Tez) / Ivacaftor (Iva) [ETI] mejoraron notablemente el tratamiento de la fibrosis quística (FQ). **Objetivo:** Evaluar la biodisponibilidad del ETI Trixacar® (MA) comparativamente con datos del original Trikafta® (MB), y la exposición sistémica de los metabolitos activos Ele-M23 y Tez-M1 en pacientes pediátricos FQ. **Materiales y Métodos:** Estudio clínico prospectivo-descriptivo (fase exploratoria) en pacientes FQ de un hospital pediátrico terciario, aprobado por el Comité de Investigación Clínica y Ética Institucional. Se evaluaron parámetros farmacocinéticos (PK): área bajo la curva (AUC), concentración plasmática máxima (C_{max}) y tiempo a C_{max} (T_{max}). Muestras de sangre obtenidas a tiempo 0, 2, 4, 5, 6, 7 y 8h, cuantificando concentraciones plasmáticas por cromatografía líquida (ultra-alta resolución). Valores de referencia: Ele AUC 162 ± 48 mcg.h/mL, C_{max} 8,7 ± 2,1 mcg/mL y T_{max} 6(4-12) h; Tez AUC 95 ± 24 mcg.h/mL, C_{max} 6,8 ± 1,5 mcg/mL y T_{max} 3 (2-4) h; Iva AUC 12 ± 4 mcg.h/mL, C_{max} 1,2 ± 0,3 mcg/mL y T_{max} 4 h. **Resultados:** Ingresaron 10 pacientes; edad: 15 (13-18) años; peso: 52 (35-61) kg; femeninos n = 6. IC90% para AUC de MA: 48-199 mcg.h/mL para Ele, 54-109 mcg.h/mL para Tez, y 14-24 mcg.h/mL para Iva. C_{max} (IC90%) y T_{max} fueron, 3.4-10.3 mcg/mL y 5 (0-8) h para Ele; 5,29-8,16 mcg/mL y 2 (2-7) h para

Palabras clave:

Farmacocinética;
Biodisponibilidad;
Fibrosis Quística;
Pediatría;
Regulador de la
Conductancia
Transmembrana de la
Fibrosis Quística

Tez y 1,74-2,77 mcg/mL y 2 (2-7) h para Iva, respectivamente. Para Ele-M23 y Tez-M1, los AUC fueron de 82 ± 40 mcg.h/mL y 162 ± 37 mcg.h/mL, respectivamente. **Conclusión:** MA mostró parámetros PK similares a MB, con potenciales contribuciones de ambos metabolitos a su actividad farmacológica. Las medias del AUC y Cmax de MB estuvieron dentro del IC90% de MA; las medias de Cmax, Tmax y AUC entraron en el rango 80-125%. Iva de MA mostró mayores AUC y Cmax. MA podría ser bioequivalente de MB en FQ pediátrica.

Abstract

Introduction: The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein modulators Elexacaftor (Ele)/Tezacaftor (Tez)/Ivacaftor (Iva) - ETI - significantly improved treatment outcomes. **Objective:** To evaluate the bioavailability of ETI Trixacar® (MA) compared to reference data from the original Trikafta® (MB), and assess systemic exposure of active metabolites M23-Ele and M1-Tez in pediatric CF patients. **Materials and Methods:** Prospective-observational clinical study (Exploratory phase) in CF patients (12-18 years) at a tertiary pediatric hospital (approved by Institutional Review Board). Pharmacokinetic (PK) parameters evaluated: area under the curve (AUC), maximum plasma concentration (Cmax), and time to Cmax (Tmax). Blood samples collected at 0, 2, 4, 5, 6, 7, and 8h, with plasma concentrations quantified by ultra-high-performance liquid chromatography. Reference values: Ele AUC $162 (\pm 48)$ mcg·h/mL, Cmax 8.7 ± 2.1 mcg/mL, Tmax 6(4-12) h; Tez AUC 95 ± 24 mcg·h/mL, Cmax 6.8 ± 1.5 mcg/mL, Tmax 3(2-4) h; Iva AUC 12 ± 4 mcg·h/mL, Cmax 1.2 ± 0.3 mcg/mL, Tmax 4 h. **Results:** Ten patients enrolled; age: 15 (13-18) years; weight: 52 (35-61) kg; females n = 6. 90%CI for MA AUC: 48-199 mcg·h/mL (Ele), 54-109 mcg·h/mL (Tez), 14-24 mcg·h/mL (Iva). Cmax (90%CI) and Tmax were: 3.4-10.3 mcg/mL and 5 (0-8) h (Ele); 5.29-8.16 mcg/mL and 2 (2-7) h (Tez); 1.74-2.77 mcg/mL and 2 (2-7) h (Iva). For Ele-M23 and Tez-M1, AUC values were 82 ± 40 mcg·h/mL and 162 ± 37 mcg·h/mL, respectively. **Conclusion:** MA showed PK parameters comparable to MB, with potential pharmacological contributions from both metabolites. MB's mean AUC and Cmax values fell within MA's 90%CI; mean Cmax, Tmax and AUC values were within 80-125% range. MA's Iva showed higher AUC and Cmax. MA may be considered a bioequivalent to MB in pediatric CF.

Keywords:

Pharmacokinetics;
Biological availability;
Cystic fibrosis;
Pediatrics;
Cystic Fibrosis
Transmembrane
Conductance Regulator