



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

ELEXACAFTOR, TEZACAFTOR, IVACAFTOR (TRIKAFTA®/KAFTRIO®)

Indicação: Fibrose Cística

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS EM FIBROSE CÍSTICA (GBEFC)

**São Paulo
Setembro de 2021**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: ELEXACAFITOR, TEZACAFITOR, IVACAFITOR (TRIKAFITA®/KAFTRIO®) para o tratamento da fibrose cística

Local e data: São Paulo, setembro de 2021

Nome do elaborador do PTC: GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS EM FIBROSE CÍSTICA (GBEFC)*

** O GBEFC foi fundado em 2003 e é uma entidade sem fins lucrativos composta por profissionais da saúde envolvidos no cuidado às pessoas com fibrose cística, atuando em mais de 50 Centros especializados pelo país, incluindo todos os Centros especializados na doença integrantes do Sistema Único de Saúde – SUS.*

Potenciais conflitos de interesse: O autor informa não ter conflitos de interesse com os conteúdos desse documento, nem estar recebendo qualquer tipo de remuneração para sua elaboração.

Título/pergunta:

A medicação ELEXACFTOR, TEZACFTOR, IVACFTOR (TRIKAFTA®/KAFTRIO®) é eficaz e segura para o tratamento da fibrose cística?

Panorama da fibrose cística:

A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara com acometimento multissistêmico¹. No Brasil, é uma das doenças de rastreamento obrigatório pelo teste de triagem neonatal, através da dosagem do tripsinogênio imunorreativo, de tal modo que cerca de 250 casos são diagnosticados anualmente². Existem hoje cerca de 6.000 pacientes cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística, base de dados proveniente da atuação de profissionais de saúde de mais de 50 Centros de atendimento distribuídos pelo país³. O Registro de pacientes tem acesso protegido e conta com dados demográficos, de diagnóstico (incluindo genética) e de tratamento e evolução da doença, com divulgação periódica dos dados no site www.gbefc.org.br.

O tratamento da fibrose cística é complexo e envolve atendimento em Centros especializados e utilização de medicamentos de alto custo⁴. A doença decorre da presença de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene *CFTR*, que codifica uma proteína de mesmo nome⁵. Essa proteína é um canal de cloreto e bicarbonato, presente na superfície apical das células epiteliais de diversos órgãos e sistemas do corpo humano. Defeitos na síntese e/ou função dessa proteína resultam em manifestações clínicas de intensidade variável, incluindo insuficiência pancreática exócrina e mal absorção de nutrientes, doença pulmonar crônica progressiva, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução significativa da expectativa de vida⁶.

¹ Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15010.

² Group BCFS. Brazilian Cystic Fibrosis Registry Report 2018, 2020.

³ Group BCFS. Brazilian Cystic Fibrosis Registry Report 2018, 2020.

⁴ Athanazio RA, Silva Filho L, Vergara AA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia* 2017; **43**(3): 219-45.

⁵ Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15010.

⁶ Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15010.

Os tratamentos disponíveis no SUS atuam no controle dessas manifestações, sem efeito na causa primária da doença.

Entre eles, podemos citar a terapia de reposição de enzimas pancreáticas junto a todas as refeições para melhorar a absorção dos nutrientes, o uso de suplementos alimentares para melhorar o aporte calórico, o uso de fluidificantes das secreções pulmonares, de antibióticos orais ou inalatórios e a realização de fisioterapia respiratória rotineira para controle das manifestações pulmonares⁷.

Foram desenvolvidas tecnologias que corrigem ou potencializam a proteína CFTR envolvida no defeito primário da doença, e, portanto, não atuam somente nas consequências ou no retardo da progressão dos sintomas. São denominados moduladores da proteína CFTR.

Moduladores da proteína CFTR:

A FC caracteriza-se por mutações no gene *CFTR*, que codifica uma proteína celular de mesmo nome, CFTR. Essa proteína é responsável pela regulação de cloreto e do bicarbonato entre os meios intracelular e extracelular das células das glândulas mucosas do organismo. As alterações no gene *CFTR* podem resultar em maior ou menor expressão da proteína CFTR nas células epiteliais, e em maior ou menor comprometimento de sua função. A expressão clínica do paciente depende, portanto, dessa resultante – quantidade e função da proteína⁸.

Na última década, uma nova geração de medicamentos foi desenvolvida para tratamento de pessoas com fibrose cística. Medicamentos que atuam diretamente na função ou no processo de produção da proteína CFTR nas células, os moduladores da proteína CFTR, trazem de forma inédita um caminho de tratamento direcionado ao defeito básico da doença, e não apenas focado em mitigar suas consequências. Existem medicamentos dessa classe denominados potenciadores (ativam a função da proteína) e corretores (corrigem o processamento e permitem a expressão da proteína na superfície da célula)^{9,10}.

⁷ Athanazio RA, Silva Filho L, Vergara AA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia* 2017; **43**(3): 219-45.

⁸ Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15010.

⁹ Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15010.

¹⁰ Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 7234.

A escolha do medicamento ou de combinações de medicamentos é determinada pelo tipo de mutações no gene *CFTR*. Pacientes portadores da mutação F508del, a mais frequente em todo o mundo, necessitam da combinação de medicamentos do tipo corretor e potenciador para resgate da função da proteína CFTR¹¹. Esses medicamentos foram incorporados no tratamento de pessoas com fibrose cística em diversos países do mundo, dado seu evidente benefício em melhorar a função pulmonar e o ganho de peso, reduzir a frequência e a intensidade das infecções respiratórias (exacerbações), melhorar a qualidade de vida e prevenir a progressão da doença, reduzindo inclusive a necessidade de procedimentos caros e complexos, como o transplante pulmonar^{12,13}.

São elas: o Ivacaftor (KALYDEKO®, registro no FDA em 31/12/2012, no EMA em 22/07/2012 e na ANVISA em 03/09/2018, incorporação ao SUS pela Portaria SCTIE/MS Nº 68, de 30/12/2020); o ivacaftor+lumacaftor (ORKAMBI®, registro no FDA em 02/07/2015, no EMA em 18/11/2015, na ANVISA em 23/07/2018, não incorporação ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS Nº 61, de 02/12/2020); o ivacaftor+tezacaftor (SYMDEKO®, registro no FDA em 12/02/2018, no EMA em 31/10/2018, na ANVISA em 28/01/2020 e submissão à incorporação ao SUS em 27/07/2021); e ivacaftor+tezacaftor+elexacaftor (TRIKAFTA®, registro no FDA em 21/10/2019, no EMA em 21/08/2020, e submissão ao registro na ANVISA em 26/03/2021).

Como já indicado acima, a escolha do medicamento ou de combinações de medicamentos é determinada pelo tipo de mutações no gene *CFTR*.

Todos são medicamentos órfãos, pois se destinam ao tratamento da fibrose cística, doença rara (RDC n. 28, de 04/04/2007, e RDC 57, de 20/12/2013, ANVISA).

¹¹ Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 7234.

¹² Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 7234.

¹³ Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **204**(1): 64-73.

Vale ressaltar que não existem substitutos terapêuticos no SUS capazes de interromper de forma efetiva o avanço da doença, e recentemente a CONITEC decidiu pela incorporação da medicação Kalydeco® no SUS para tratamento de pacientes com FC portadores de mutações elegíveis, diante de irrefutáveis e abundantes evidências favoráveis de seu uso.

A utilização dos moduladores da proteína CFTR, nos pacientes com fibrose cística, pode impedir que lesões irreversíveis no tecido pulmonar se estabeleçam. Por isso, quanto antes integrada ao tratamento, maior a expectativa de efetividade^{14,15}.

Elexacaftor+ tezacaftor+ivacaftor (TRIKAFTA®):

O medicamento elexacaftor+ tezacaftor+ivacaftor (TRIKAFTA®) combinou dois corretores e um potenciador da proteína CFTR, demonstrou ser possível o resgate da função da proteína CFTR em pessoas portadoras da mutação F508del.

Seus efeitos foram tão expressivos que foi possível verifica-los em pessoas com apenas uma cópia dessa mutação, em associação a outras mutações de consequência grave e não passível de resgate ou correção¹⁶.

Isso significa que esse medicamento tem eficácia em pacientes com fibrose cística e portadores de uma ou duas cópias da mutação F508del^{17,18}.

¹⁴ Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190112 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2019>].

¹⁵ Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J.C., et.al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6. Epub 2019 Sep 27.

¹⁶ Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England journal of medicine* 2019; **381**(19): 1809-19.

¹⁷ Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England journal of medicine* 2019; **381**(19): 1809-19.

¹⁸ Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, 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; **394**(10212): 1940-8.

Estudos randomizados, controlados e duplo-cegos, comprovaram que pacientes que fizeram uso de Trikafta® obtiveram aumento dos parâmetros da prova de função pulmonar, aumento de índice de massa corporal, redução no número de exacerbações e hospitalizações, o que indica que o uso contínuo desse medicamento promove o funcionamento adequado dos órgãos afetados na doença FC, impactando diretamente na qualidade de vida.

Além disso, esses estudos também evidenciaram que essa terapia foi segura e bem tolerada pelos pacientes^{19,20}.

Os dois estudos pivotais incluíram 107 indivíduos com duas cópias da mutação F508del (homozigotos F508del)²¹ e 403 indivíduos com apenas uma cópia da mutação F508del associada a outra mutação de função nula (heterozigotos F508del)²². No estudo com os indivíduos homozigotos, não houve grupo placebo por questões éticas (benefício óbvio do uso de outras combinações para pacientes com esse perfil de genética), e o grupo controle recebeu a combinação Tezacaftor+Ivacaftor (Symdeko®)²³. Apesar disso, os efeitos em 4 semanas foram bastante impressionantes, com uma diferença no valor de VEF1 (função pulmonar) de 10%, uma queda dos valores de cloreto no suor de 45 mmol/L e melhora no escore de qualidade de vida (aspecto respiratório) de 17 pontos. O medicamento foi bem tolerado e não houve nenhuma descontinuação²⁴. São dados absolutamente contundentes, ainda mais tendo um grupo controle como o utilizado (Figuras 1 a 3). Apenas para se ter uma ideia da magnitude desse efeito na função pulmonar (VEF1), as terapias para FC disponíveis no SUS atualmente (dornase alfa,

¹⁹ Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England journal of medicine* 2019; **381**(19): 1809-19.

²⁰ Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, 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; **394**(10212): 1940-8.

²¹ Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, 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; **394**(10212): 1940-8.

²² Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England journal of medicine* 2019; **381**(19): 1809-19.

²³ Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, 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; **394**(10212): 1940-8.

²⁴ Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, 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; **394**(10212): 1940-8.

tobramicina inalatória e azitromicina) demonstraram efeitos na magnitude de 4 a 8% em seus estudos iniciais, em comparação a placebo^{25,26,27}.

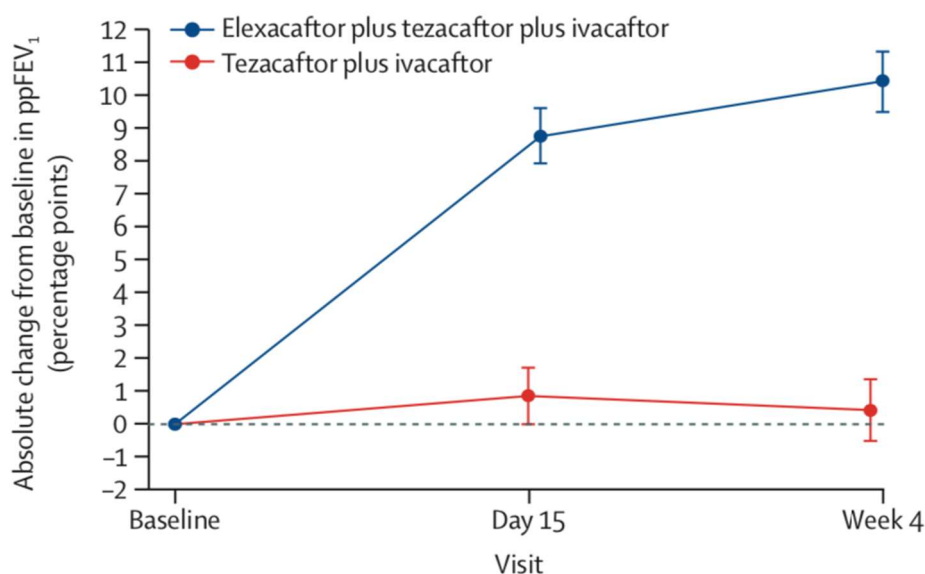


Figura 1: Mudança no VEF1 (volume expiratório forçado no 1º segundo) ao longo do período de estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos homozigotos para a mutação F508del.

²⁵ Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *The New England journal of medicine* 1994; **331**(10): 637-42.

²⁶ Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *The New England journal of medicine* 1999; **340**(1): 23-30.

²⁷ Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003; **290**(13): 1749-56.

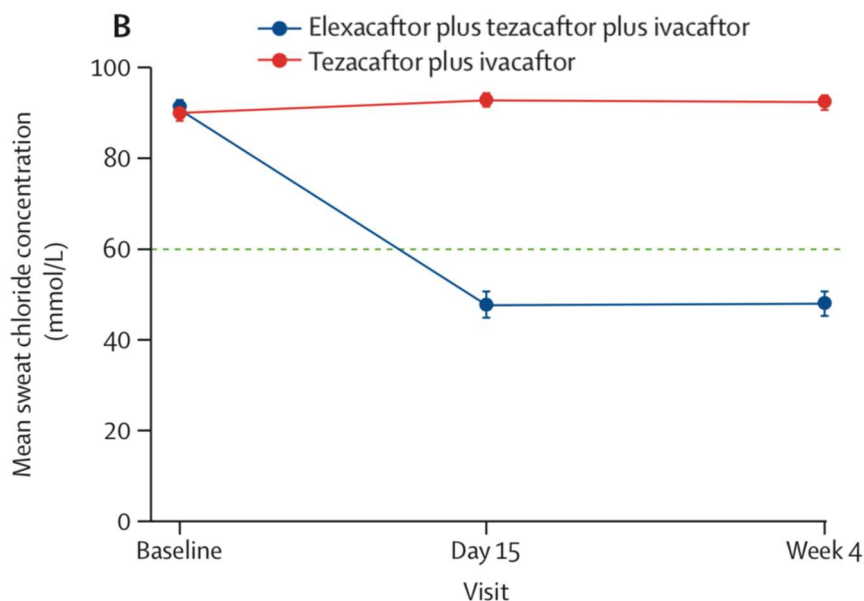


Figura 2: Mudança nos valores de cloreto no suor ao longo do estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos homozigotos para a mutação F508del. Note-se o valor do teste considerado diagnóstico para a FC indicado na linha tracejada (60mmol/L).

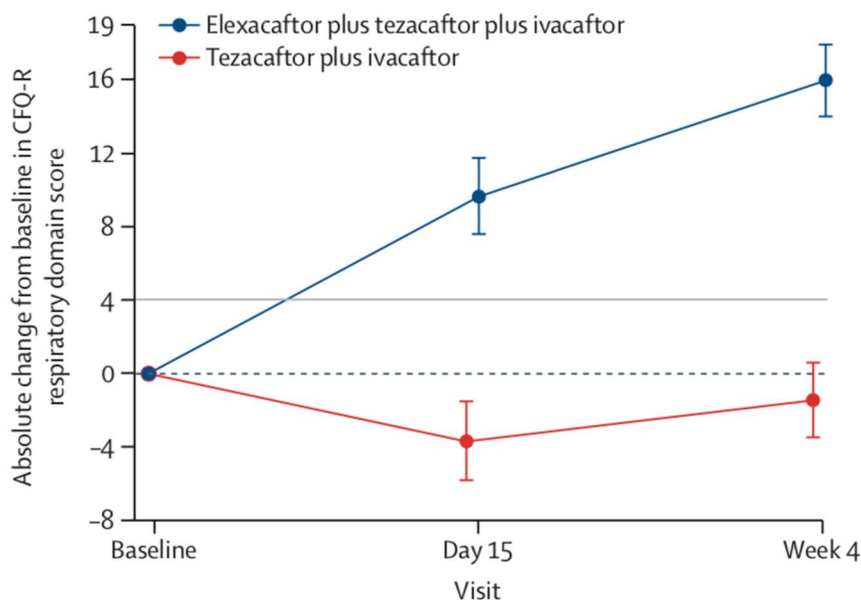


Figura 3: Mudança nos valores do escore de qualidade de vida (domínio respiratório) ao longo do estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos homozigotos para a mutação F508del.

O estudo envolvendo indivíduos com apenas uma cópia da mutação F508del (heterozigotos F508del) incluiu 403 pacientes e foi controlado por placebo, com duração mais longa, de 24 semanas. Os resultados foram ainda contundentes para os indivíduos que receberam Trikafta®, com ganhos de função pulmonar (VEF1) na faixa de 14,3%, redução de 63% na ocorrência de exacerbações pulmonares agudas, um aumento no escore de qualidade de vida (domínio respiratório) de 20 pontos e redução de 41 mmol/L nos valores de cloro no suor²⁸, Figuras 4 a 7.

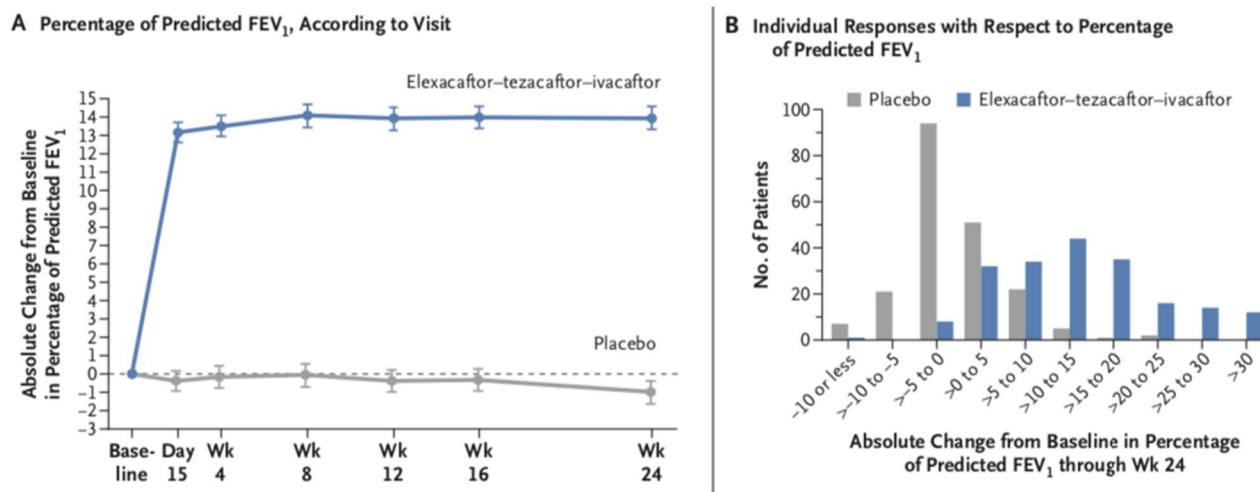


Figura 4: (A) Mudança no VEF1 (volume expiratório forçado no 1º segundo) ao longo do período de estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos heterozigotos para a mutação F508del, sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 24 semanas; (B) Distribuição das respostas individuais dos pacientes – nota-se que boa parte dos pacientes tem respostas superiores a 15% nos valores de VEF1.

²⁸ Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England journal of medicine* 2019; **381**(19): 1809-19.

C Pulmonary Exacerbations

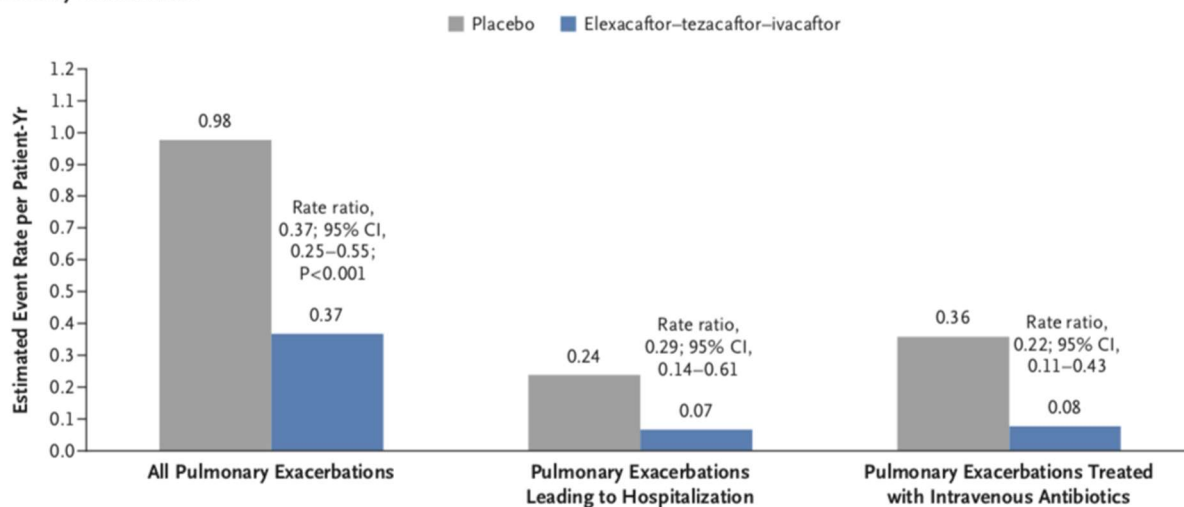


Figura 5: Efeito do uso do Trikafta® em indivíduos heterozigotos para a mutação F508del na frequência das exacerbações pulmonares agudas, tanto no geral quanto nos casos que requerem admissão hospitalar ou antibioticoterapia intravenosa.

A Sweat Chloride Concentration, According to Visit

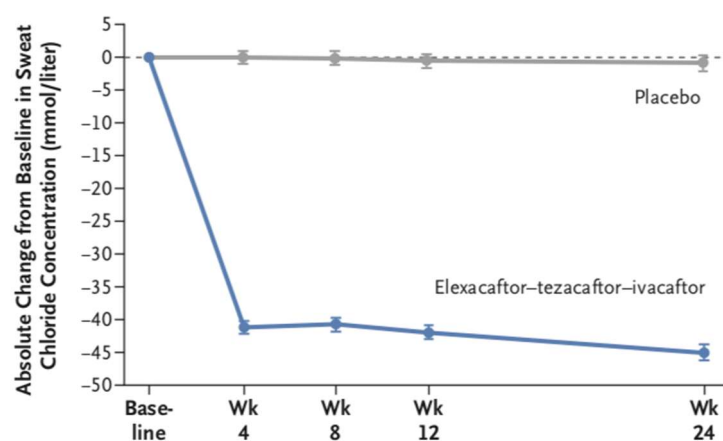


Figura 6: Efeito do uso do Trikafta® em indivíduos heterozigotos para a mutação F508del nos valores de cloro no suor, observando-se a manutenção do efeito ao longo do tempo.

C CFQ-R Respiratory Domain Score

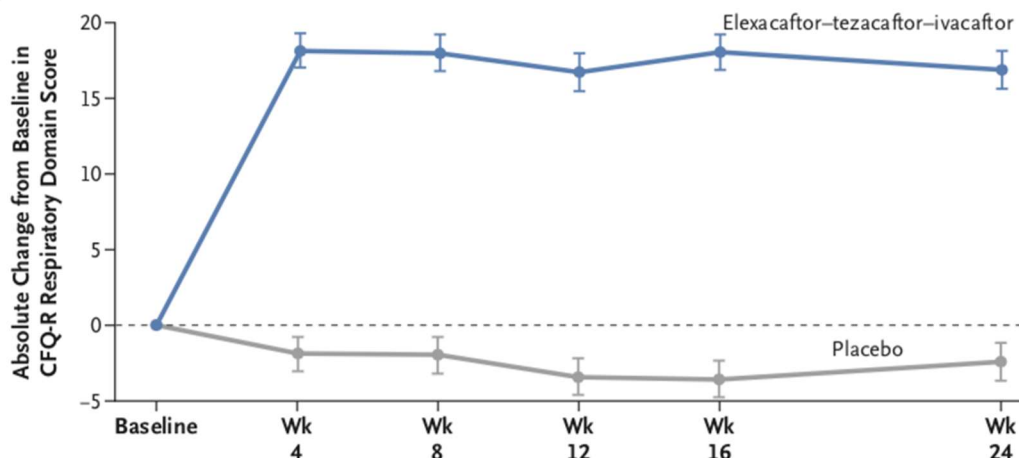


Figura 7: Efeito do uso do Trikafta® em indivíduos heterozigotos para a mutação F508del nos valores escore de qualidade de vida (domínio respiratório).

Foi a primeira vez que o tratamento com moduladores do CFTR se mostrou eficaz em pacientes portadores de mutações com função mínima do CFTR associada a uma mutação F508del. Além disso, foi a primeira vez que pacientes com dois alelos (homozigotos) F508del apresentaram ganho expressivo na prova de função pulmonar.

Em ambos estudos foi comprovado aumento na porcentagem prevista de volume expiratório forçado em um segundo, conhecido como ppFEV1, que é um marcador estabelecido da progressão da doença pulmonar da fibrose cística.

Além disso, foi comprovado efeito positivo no aumento de IMC (melhora nutricional), redução do número de exacerbações e consequentemente redução do número de hospitalizações.

Tratam-se de desfechos clínicos extremamente importantes que estão relacionados ao aumento de sobrevida. Este medicamento age diretamente no defeito básico da doença, permitindo que a proteína deficiente seja produzida de forma adequada e sua função volte a ser desempenhada de maneira efetiva.

Dados de um estudo aberto de uso de Trikafta® em 66 pacientes de 6 a 11 anos com pelo menos uma cópia da mutação F508del (heterozigotos OU homozigotos F508del) reproduziram os achados anteriores, mas com efeitos ainda mais dramáticos na redução dos valores de teste do suor, na faixa de 60mmol/L²⁹.

Mesmo nesse cenário de pacientes mais jovens e com valor médio de função pulmonar mais preservado (VEF1 médio de 89% do predito), o uso de Trikafta® resultou em ganhos de 10% no VEF1 ao longo das 24 semanas. O uso do medicamento foi seguro, e apenas uma descontinuação ocorreu por conta de erupção cutânea atribuída ao medicamento³⁰.

Este estudo demonstra a eficácia e segurança da medicação também para pacientes com função pulmonar mais preservada.

Diante da magnitude indiscutível do efeito clínico dessa combinação (Trikafta®) em indivíduos com fibrose cística portadores de pelo menos uma cópia da mutação F508del, restam as perguntas sobre sua segurança e eficácia em pacientes com doença mais avançada ou mais jovens, sua segurança e eficácia no longo prazo e questões de custo-efetividade.

Ainda não se dispõe de resultados de estudos de Trikafta® em pacientes abaixo dos 6 anos de idade, mas dados recentes da França trazem informações sobre seu uso em indivíduos mais graves.

²⁹ Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **203**(12): 1522-32.

³⁰ Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **203**(12): 1522-32.

Em um estudo observacional e prospectivo, o uso de Trikafta® foi avaliado em 245 pacientes com FC e pelo menos uma cópia da mutação F508del, com valor médio de VEF1 de 29%, configurando doença pulmonar avançada³¹. O tempo de uso variou de 3 a 9 meses, e observou-se aumento médio da função pulmonar (VEF1) de 15%, observando-se ainda ganho ponderal médio de 4,2kg nessa população, habitualmente com déficit nutricional associado ao avançado estágio da doença.

Outro achado de grande interesse foi a redução da necessidade de oxigênio em 50% dos pacientes, de ventilação não invasiva em 30% e de alimentação suplementar por via enteral em 50% dos casos. Além disso, dos 53 pacientes em avaliação ou lista de espera para transplante pulmonar incluídos no estudo, apenas 5 permaneceram ativos após o início do tratamento com Trikafta®³². Os efeitos adversos foram escassos e de pouca gravidade, incluindo erupção cutânea (7% dos casos) e aumento de enzimas hepáticas acima de 3 vezes o valor basal (2,5% dos casos).

Esse estudo indica o potencial do benefício do uso de Trikafta® mesmo em indivíduos com doença avançada, podendo reduzir riscos e custos de tratamentos mais complexos como o transplante pulmonar³³.

Por fim, dados de uso prolongado ainda são escassos, pois trata-se de medicamento novo. No entanto, recentemente os dados de extensão dos estudos pivotais foram publicados, agregando dados de 506 pacientes³⁴. O estudo demonstra a manutenção do ganho na função pulmonar e nos parâmetros de teste do suor e qualidade de vida entre os indivíduos que usaram a medicação, bem como ganho semelhante nos pacientes alocados no grupo placebo ou na terapia alternativa de moduladores, como demonstrado nas figuras 8 a 10.

³¹ Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **204**(1): 64-73.

³² Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **204**(1): 64-73.

³³ Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **204**(1): 64-73.

³⁴ Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **203**(3): 381-5.

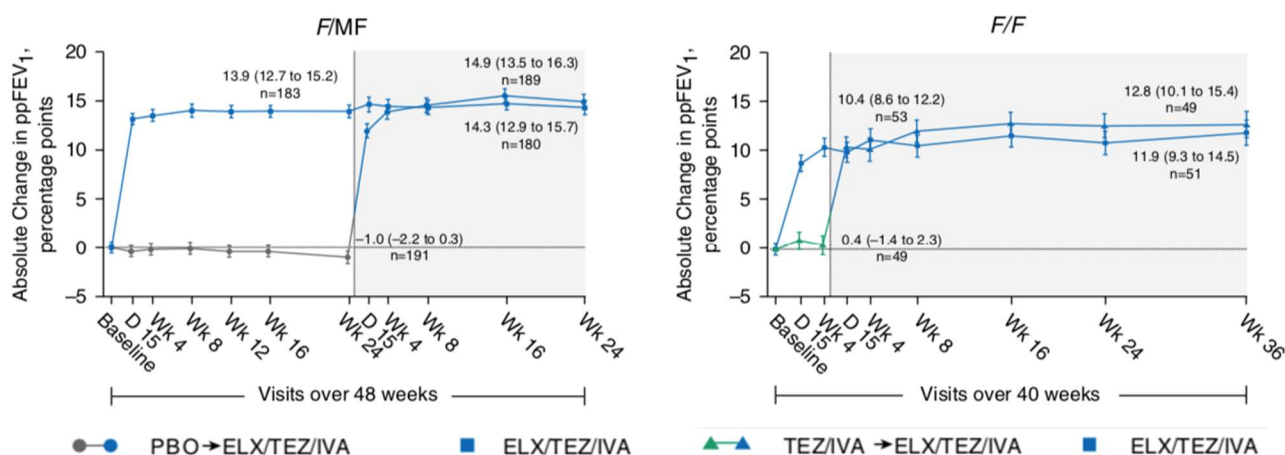


Figura 8: (A) Mudança no VEF1 (volume expiratório forçado no 1º segundo) ao longo do período de estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos heterozigotos para a mutação F508del (*F/MF*), sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 48 semanas. O grupo placebo mostra rápido ganho de função pulmonar quando iniciado Trikafta®, e manutenção do ganho ao longo das 24 semanas de seguimento adicional; (B) Mudança no VEF1 (volume expiratório forçado no 1º segundo) ao longo do período de estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos homozigotos para a mutação F508del (*F/F*), sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 36 semanas. O grupo com tratamento alternativo (Tezacaftor/Ivacaftor) mostra rápido ganho de função pulmonar e manutenção do ganho ao longo das 32 semanas de seguimento adicional.

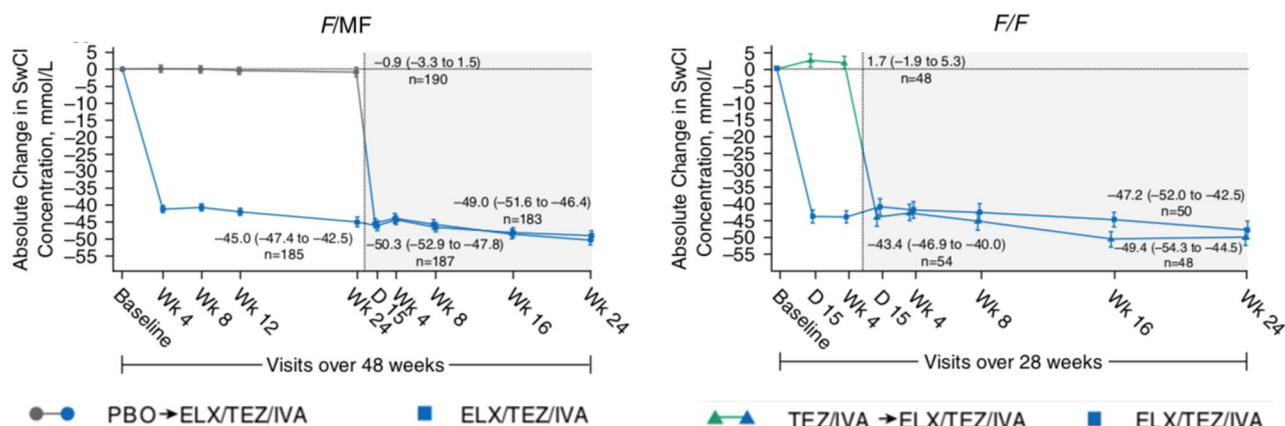


Figura 9: (A) Mudança nos valores de cloro no suor ao longo do período de estudo com o uso do TRIKAFTA® em indivíduos heterozigotos para a mutação F508del (*F/MF*), sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 48 semanas. O grupo placebo mostra rápida queda dos valores de cloro no suor quando iniciado no tratamento com Trikafta®, mantendo esse valor reduzido ao longo das 24 semanas de seguimento adicional; (B) Mudança nos valores de cloro no suor ao longo do período de estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos homozigotos para a mutação F508del (*F/F*), sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 28 semanas. O grupo com tratamento alternativo (Tezacaftor/Ivacaftor) mostra rápida queda dos valores de cloro no suor e manutenção desse valor ao longo das 24 semanas de seguimento adicional.

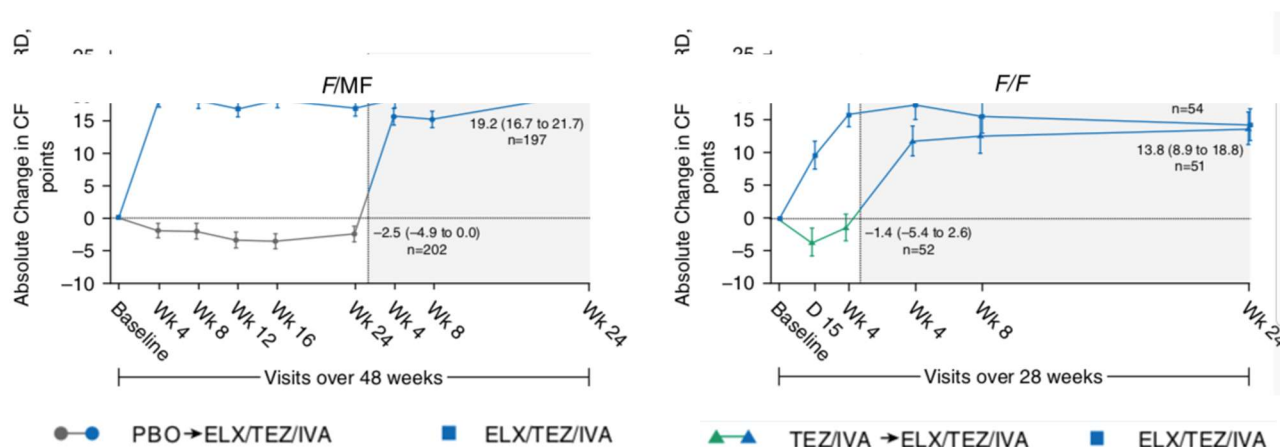


Figura 10: (A) Mudança nos valores de escore de qualidade de vida (domínio respiratório) ao longo do período de estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos heterozigotos para a mutação F508del (F/MF), sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 48 semanas. O grupo placebo mostra rápido aumento dos valores de escore de qualidade de vida quando iniciado no tratamento com Trikafta®, mantendo esse ganho ao longo das 24 semanas de seguimento adicional; (B) Mudança nos valores de escore de qualidade de vida (domínio respiratório) ao longo do período de estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos homozigotos para a mutação F508del (F/F), sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 28 semanas. O grupo com tratamento alternativo (Tezacaftor/Ivacaftor) mostra aumento dos valores de escore de qualidade de vida e manutenção do ganho ao longo das 24 semanas de seguimento adicional.

O estudo de extensão trouxe ainda o achado adicional de ganho nutricional e manutenção ao longo do tempo, de forma evidente e bastante significativa (Figura 11)³⁵.

³⁵ Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **203**(3): 381-5.

Outro aspecto avaliado foi a segurança do uso da medicação ao longo do tempo. Aumento de enzimas hepáticas foram observados em cerca de 7%, e erupção cutânea em cerca de 10% dos pacientes. Entretanto, descontinuação do tratamento decorrente de eventos adversos só ocorreu em 3/506 pacientes (0,6%)³⁶.

São dados extremamente importantes que asseguram a segurança e eficácia de Trikafta® em uso mais prolongado, ainda que seja importante o acompanhamento da segurança do medicamento em prazos mais longos, pois trata-se de tratamento contínuo e sem prazo para término.

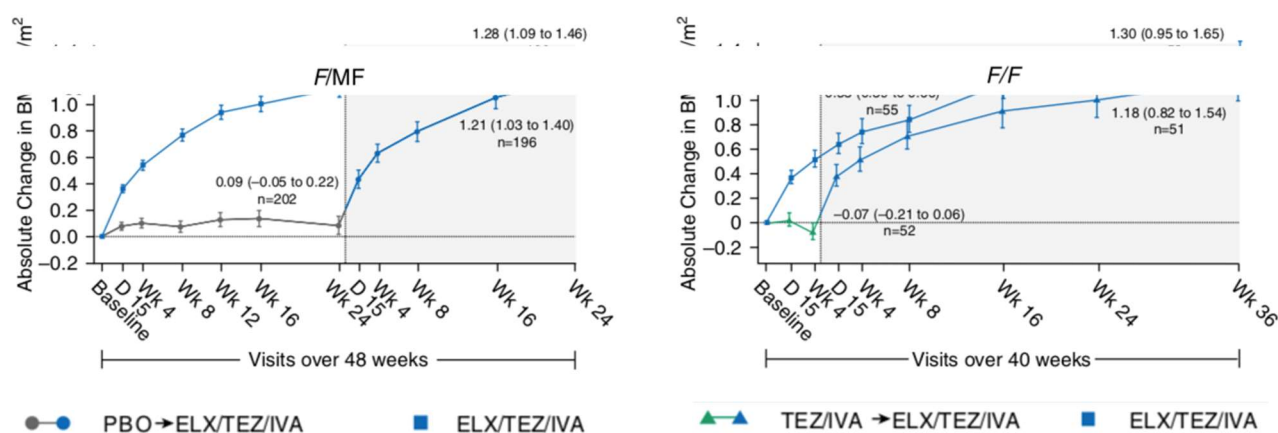


Figura 11: (A) Mudança nos valores de índice de massa corporal (IMC) ao longo do período de estudo com o uso do Trikafta® em indivíduos heterozigotos para a mutação F508del (F/MF), sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 48 semanas. O grupo placebo mostra rápido aumento dos valores de IMC quando iniciado no tratamento com Trikafta®, mantendo esse ganho ao longo das 24 semanas de seguimento adicional; (B) Mudança nos valores de IMC ao longo do período de estudo com o uso do TRIKAFTA® em indivíduos homozigotos para a mutação F508del (F/F), sendo possível observar que o efeito se mantém ao longo das 36 semanas. O grupo com tratamento alternativo (Tezacaftor/Ivacaftor) mostra aumento dos valores de IMC e manutenção do ganho ao longo das 32 semanas de seguimento adicional.

³⁶ Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **203**(3): 381-5.

Esses dados corroboram a eficácia sustentada obtida do tratamento com Trikafta®.

Importante salientar o acúmulo de informações adquiridas durante o processo de desenvolvimento dos moduladores do CFTR. Atualmente, é possível prever a magnitude de resposta clínica a um determinado modulador conforme resultados obtidos na restauração de ensaios de função do CFTR, sejam eles *in vitro* (culturas de células) ou *in vivo* (teste do suor)³⁷.

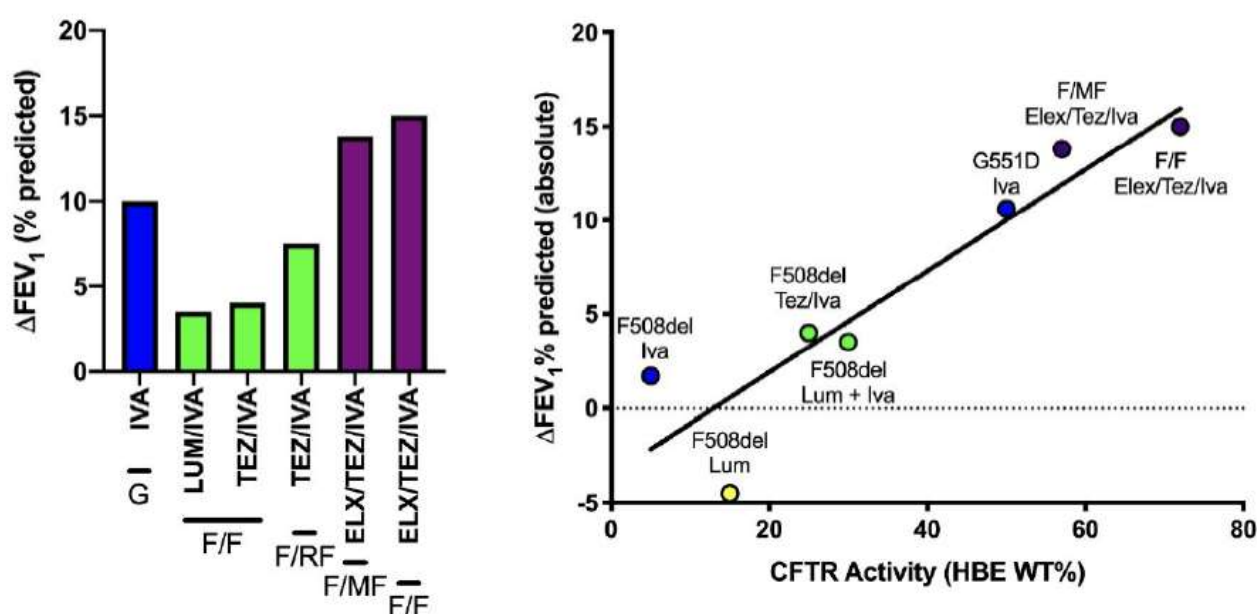


Figura 12: (A) Melhora clínica avaliada pela mudança no VEF1 versus placebo é apresentada para cada um dos estudos de fase 3, quando disponíveis (ou estudos de fase 2, quando o desenvolvimento do medicamento foi interrompido) nas populações mostradas. Tezacaftor (TEZ) / ivacaftor (IVA) / F508del (F) / mutação de função residual (RF). (B) Atividade de CFTR medida *in vitro* usando células epiteliais brônquicas humanas primárias na estimulação com os agonistas de CFTR, e estimados como uma proporção da atividade de CFTR de tipo selvagem (WT) com base em dados publicados, são plotados em comparação com a mudança no VEF1 para os grupos mostrados em (A).

³⁷ 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.

Essas informações auxiliam no reconhecimento do Trikafta® como uma terapia moduladora do CFTR altamente eficaz.

Além disso, os dados acumulados de longo prazo do ivacaftor em mutações classe III mostram que esses benefícios clínicos agudos se perpetuam a longo prazo. Algo que também é esperado e já demonstrado por alguns estudos de extensão e observacionais com o próprio Trikafta® (descritos acima).

Avaliações de longo prazo:

A baixa prevalência das doenças raras reduz, também, a qualidade das evidências epidemiológicas, impactando nas projeções de longo prazo dos medicamentos. Por isso é equivocado apontar, no âmbito das doenças raras, o pequeno número de participantes incluídos em ensaios clínicos randomizados e o uso de desfechos em saúde intermediários como fatores que tendem a reduzir a robustez dos resultados dos estudos clínicos.

Não se desconhece a importância da avaliação de longo prazo de todo e qualquer medicamento. Entretanto, a fibrose cística é uma doença grave, progressiva e com sérios impactos na qualidade de vida dos seus pacientes. E a terapia em questão é capaz de alterar a história natural da doença. Existem dados robustos quanto à eficácia e segurança do Trikafta® e a medicação já foi aprovada em diversos países. Postergar o acesso dos pacientes à medicação é, portanto, um erro científico e ético. A reavaliação periódica e sistemática dos estudos possibilita a conferência dos resultados de eficácia e segurança em longo prazo.

A própria CONITEC reconhece a necessidade de serem aplicados critérios específicos para as doenças raras na avaliação de evidências científicas. A recomendação da incorporação de medicações para mucopolissacaridose foi assim justificada: “as evidências científicas em relação às doenças raras devem ser analisadas de modo diferente quando comparadas às doenças de alta prevalência. Da mesma forma, verificou-se a necessidade de acompanhamento destes pacientes para que os resultados do tratamento sejam monitorados e documentados”. Da mesma forma, no relatório da Hemoglobinúria Paroxística Noturna,

“reconsiderou-se a decisão mediante o cumprimento de critérios provisoriamente estabelecidos para doenças raras”^{38,39,40}.

Custo-efetividade:

Os procedimentos tradicionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) se fundamentam em uma perspectiva de interesse coletivo e abrangem a análise de várias evidências, tais como perfil epidemiológico da população, gravidade da doença e tecnologias disponíveis, benefício clínico da tecnologia, inovação, impacto socioeconômico, eficiência (relação de custo-efetividade), considerações éticas e de equidade⁴¹.

Não existe um método ideal que possa ser utilizado para agregar a análise de todos esses parâmetros. O próprio custo-efetividade dos tratamentos de saúde é objeto de debate em vários países, muitos consideram o custo monetário da tecnologia e o eventual ganho ou benefício para a saúde do paciente (geralmente para o período de um ano, sob a sigla QALY "quality-adjusted life year").

³⁸ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório 412- Galsulfase para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfa). 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Galsulfase_MPS_VI.pdf. Acesso em: 24 set 2021.

³⁹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório 411 - Alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A). 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Alfaelosulfase_MPS_IVa.pdf. Acesso em: 24 set 2021.

⁴⁰ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório nº 413 - Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobínúria Paroxística Noturna. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Eculizumabe_HPN.pdf. Acesso em: 24 set 2021.

⁴¹ ANGELIS, Aris; LANGE, Ansgar; KANAVOS, Panos. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Eur J Health Econ*, v. 19, n. 1, p. 123-52, jan. 2018. DOI: 10.1007/s10198-017-0871-0).

No que se refere às doenças raras, ainda é um desafio da área de ATS a realização de análises sobre drogas órfãs. O tema tem demandado atenção de pesquisadores, especialmente para eleição de critérios de avaliação diferenciados em comparação às demais doenças⁴². Muitos deles têm recomendado o desenvolvimento de uma metodologia própria que possibilite avaliar o valor social das tecnologias em saúde, especialmente daquelas relacionadas às doenças raras^{43,44,45,46}.

Isso em razão de inúmeras particularidades, inclusive no campo econômico, que pode envolver baixa atratividade de investimentos privados, devido ao risco de pesquisas e desenvolvimento de novas tecnologias, associado à reduzida demanda. A avaliação do custo-efetividade tem sido utilizada em conjunto com outras metodologias, como o *Person Trade-Off* e regra de resgate, enquanto complementos viáveis no processo de tomada de decisão. Princípios da própria bioética têm sido utilizados na compreensão desses desafios⁴⁷. Na Europa surgiram novos programas para avaliar medicamentos para doenças raras, que se propõem a alcançar maior transparência⁴⁸, como o Patient and Clinician Engagement (PACE) Meeting, o programa de tomada de decisão do Scottish Medicines Consortium (SMC), o programa para tecnologia altamente especializada do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), na Inglaterra, e o Mechanism of Coordinated Access (MoCA)⁴⁹.

⁴² SILVA EN, SOUSA TRV. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? Cad. Saúde Pública 2015;31(3):1-11.

⁴³ SUSSEX, Jon et al. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. Value Health, v. 16, n. 8, p. 1163-9, dez. 2013. DOI: 10.1016/j.jval.2013.10.002.

⁴⁴ THOKALA, Praveen et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – an introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force. Value Health, v. 19, n. 1, p. 1-13, jan. 2016. DOI: 10.1016/j.jval.2015.12.003.

⁴⁵ WAGNER, Monika; KHOURY, Hanane; WILLET, Jacob; RINDRESS, Donna; GOETGHEBEUR, Mireille. Can the evidence framework tackle issues raised by evaluating treatments for rare diseases: analysis of issues and policies, and context-specific adaptation. Pharmacoeconomics, v. 34, n. 3, p.285-301, mar. 2016. DOI: 10.1007/s40273-015-0340-5.

⁴⁶ ANGELIS, Aris; KANAVOS, Panos. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: the advance value framework. Soc Sci Med, v. 188, p.137-56, set.2017. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.06.024.

⁴⁷ SCHLANDER, Michael et al. Determining the value of medical Technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement. J Mark Access Health Policy, v. 4, 2016. DOI: 10.3402/jmahp.v4.33039.

⁴⁸ NOVAES HMD, Soárez. Doenças raras, drogas órfãs e as políticas para avaliação e incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde. Sociologias 2019;21(51):332-364.

⁴⁹ NICOD E, ANNEMANS L, BUCSICS A, LEE A, UPADHYAYA S, FACEY K. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: process evaluation in selected European countries. Health Policy2019;123(2):140-151.

Além das metodologias passíveis de serem aplicadas, o Governo Federal possui outros meios para equacionar o custo da tecnologia, como, por exemplo, zerando a alíquota do imposto de importação da medicação, já que se trata de tributo parafiscal, cujo objetivo primordial não é a arrecadação, tal qual realizado para o medicamento zolgensma (Resolução n. 66/2020, do Comitê-Executivo de Gestão da Câmara de Comércio Exterior, Ministério da Economia).

Ademais, avaliações de custo-efetividade no Brasil sofrem a limitação dos valores de procedimentos e medicamentos serem totalmente defasados no SUS. O custo básico de tratamento de indivíduos com FC envolve o uso de medicamentos como antibióticos orais e inalatórios, solução salina hipertônica, alfadornase, enzimas pancreáticas, agentes antifúngicos, corticosteroides e broncodilatadores. Além disso, há o custo dos suplementos nutricionais e de procedimentos regulares, como nebulizações (e seus dispositivos para uso em domicílio), fisioterapia e seus dispositivos acessórios. Há ainda os custos das internações hospitalares decorrentes de exacerbações pulmonares agudas, quando se somam as despesas com antibióticos de uso intravenoso de alto custo, por períodos habitualmente prolongados (geralmente 14 a 21 dias). A evolução da doença torna difícil, portanto, determinar o custo do tratamento.

O uso de Trikafta® pode aumentar a sobrevida e reduzir a carga diária de tratamento, permitindo maior produtividade econômica dos membros da família e permitindo que os indivíduos com FC possam de fato se constituir em população economicamente ativa. Além disso, dados de uso de Trikafta® em pacientes com doença avançada demonstram o potencial de redução significativa de intervenções de custo ainda mais elevado, como a oxigenoterapia domiciliar, o uso de ventilação não-invasiva e o transplante pulmonar, procedimento altamente complexo e de custo elevadíssimo.

A avaliação fármaco-econômica de doenças raras com redução de expectativa de vida deve, portanto, seguir um rito próprio. Os custos de desenvolvimento de uma droga para uma doença rara são diluídos por uma parcela significativamente menor de pacientes, e estamos lidando com um cenário de aumento da sobrevida dos pacientes de forma considerável, que terão que manter por mais tempo o uso do medicamento.

Uma fonte possível para se aferir o custo-efetividade de uma tecnologia é verificar sua análise em outros países que possuam agências de ATS consolidadas. O Canadá (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH), o Reino Unido (The National Institute for Health and Care Excellence - NICE) e a França (Haute Autorité de Santé - HAS) possuem sistemas de saúde semelhantes ao Brasil e agências de ATS consolidadas. Embora cada qual utilize considerações diferenciadas quanto às avaliações econômicas, atualmente os pacientes residentes em tais países já acessam o Trikafta®. Além deles, também acessam os pacientes residentes na Itália, Alemanha, Irlanda, Dinamarca e Luxemburgo. Na Espanha estão em curso negociações para incorporação e atualmente os pacientes tem acesso através de uso compassivo.

Tal qual observado nas agências de ATS citadas, critérios diferenciados (utilizando princípios menos utilitaristas e considerando tanto a vulnerabilidade da população atingida quanto a posição da sociedade em relação a essa inclusão) e com definição de prioridades, pode ser a forma mais indicada para avaliar os medicamentos para doenças raras⁵⁰.

Diante dos argumentos acima expostos, consideramos relevantes destacar alguns pontos importantes:

- **Não existe alternativa terapêutica para o medicamento Trikafta®, visto os argumentos previamente apresentados e baseados em estudos clínicos que comprovam a melhora clínica substancial dos pacientes em seu uso. O Trikafta® é um medicamento inovador que age no mecanismo básico da doença, sendo que todos os outros remédios atualmente disponíveis no SUS simplesmente tentam minimizar as consequências de sua progressão. Diante disso, não se pode concluir que existam medicamentos alternativos disponíveis.**

⁵⁰ Biglia, L.V, Mendes, S. J., Lima, T.M, Aguiar, P.M.. Incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil: é possível acesso integral a estes pacientes?. Cien Saude Colet [periódico na internet] (2020/Jul). Disponível em: <https://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/incorporacoes-de-medicamentos-para-doencas-raras-no-brasil-e-possivel-acesso-integral-a-estes-pacientes/17706?id=17706>. Acesso em 26 set. 2021.

- Estamos diante de um cenário de uma doença grave e progressiva com redução significativa da expectativa de vida de seus pacientes. Foram realizados os ensaios clínicos randomizados necessários para avaliação de eficácia e segurança da droga pelas agências regulatórias internacionais, tanto que receberam aprovação de uso prioritário por se tratar de medicamento inovador e com alto impacto na condição clínica dos pacientes. Uma vez que estes resultados foram publicados e o medicamento aprovado em diversos países, passa a ser antiético realizar estudos com grupo controle utilizando placebo - o que privaria o acesso dos pacientes a medicamento tão eficaz. Entretanto, todos os estudos observacionais publicados comprovaram o efeito positivo do Trikafta® de forma semelhante ao encontrado nos ensaios clínicos.
- Importante chamar atenção não ser adequado comparar os resultados da dupla terapia (Orkambi® e Symdeko®) com a tripla terapia (Trikafta®) uma vez que a tripla terapia apresenta resultados muito superiores tanto em termo de eficácia como de segurança. Quanto aos efeitos colaterais, os dados de segurança são extremamente positivos sendo que nos estudos clínicos os pacientes sob uso de Trikafta® inclusive apresentaram menor incidência de efeitos colaterais quando comparado com o placebo.
- Dentro do contexto de avaliação de terapias moduladoras do CFTR o mais importante para interpretação de eficácia de um tratamento é sua potência em restaurar a funcionalidade do CFTR e não seus componentes farmacológicos. Isto posto, os dados do Trikafta® devem ser comparados com os resultados obtidos pelo uso do Kalydeco® (Ivacaftor) em pacientes com mutações classe III. Tal medicamento foi inclusive recentemente reconhecido como eficaz, seguro e custo-efetivo pela CONITEC. Vale ressaltar que os resultados obtidos pelo Trikafta® são inclusive superiores aos obtidos com Kalydeco®.

Conclusão:

Com base nas evidências identificadas nos estudos e revisões sistemáticas acima referidas, este PTC conclui que há recomendação forte a favor do uso da medicação ivacaftor+tezacaftor+elexacaftor (TRIKAFTA®) para pessoas com fibrose cística portadoras de pelo menos uma cópia da mutação F508del

Os estudos citados comprovam a EXISTÊNCIA de evidências científicas consistentes de efeitos benéficos significativos da medicação ivacaftor+tezacaftor+elexacaftor (TRIKAFTA®) para pessoas com fibrose cística portadoras de pelo menos uma cópia da mutação F508del, trazendo elementos técnicos suficientes para SUSTENTAR a indicação da droga.

O GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS EM FIBROSE CÍSTICA (GBEFC) fará o monitoramento de novos estudos e revisões sobre a tecnologia avaliada e atualizará este PTC caso as evidências científicas assim o justifiquem.



Dr. Norberto Ludwig Neto

Presidente do GBEFC – Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística