



Uso de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo F508del: revisão sistemática e meta-análise

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho¹, Rodrigo Abensur Athanzio², Carolina Rodrigues Tonon³, Juliana Carvalho Ferreira², Suzana Erico Tanni³

1. Unidade de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança e do Adolescente, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, (SP) Brasil.

Recebido: 27 maio 2023.

Aprovado: 11 agosto 2023.

Trabalho realizado na Unidade de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança e do Adolescente, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito do tratamento com a combinação de três moduladores da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, reguladora de condutância transmembrana em fibrose cística) — elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (ETI) — sobre desfechos clínicos importantes em indivíduos com fibrose cística. **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de ETI em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo *F508del* com o uso de placebo ou de um comparador ativo com outras combinações de moduladores da CFTR. O estudo foi realizado seguindo as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e a metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO). Foram realizadas buscas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov, desde a sua criação até 26 de dezembro de 2022. O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane, e a qualidade das evidências foi determinada com base no sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). **Resultados:** Foram identificados 54 estudos na busca primária. Destes, 6 preencheram os critérios de inclusão e foram analisados (1.127 pacientes: 577 pacientes intervenção e 550 pacientes controle). A meta-análise revelou que o uso de ETI aumentou o VEF₁ em porcentagem do previsto [diferença de risco (DR): +10,47%; IC95%: 6,88-14,06], reduziu o número de exacerbações pulmonares agudas (DR: -0,16; IC95%: -0,28 a -0,04) e melhorou a qualidade de vida (DR: +14,93; IC95%: 9,98-19,89) e o IMC (DR: +1,07 kg/m²; IC95%: 0,90-1,25). Os eventos adversos não diferiram entre os grupos (DR: -0,03; IC95%: -0,08 a 0,01), e nenhum dos estudos relatou óbitos. **Conclusões:** Nossos achados demonstram que o tratamento com ETI melhora substancialmente os desfechos clinicamente significativos centrados no paciente.

Descritores: Fibrose cística/terapia; Regulador de condutância transmembrana em fibrose cística; Moduladores de transporte de membrana.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que resulta na disfunção da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, reguladora de condutância transmembrana em fibrose cística), um canal de cloreto e bicarbonato expresso na porção apical das células epiteliais de vários órgãos do corpo humano.⁽¹⁾ A disfunção da proteína CFTR resulta em manifestações clínicas diversas e potencialmente graves, envolvendo principalmente os sistemas respiratório, gastrointestinal e reprodutivo, reduzindo a qualidade e a expectativa de vida.⁽²⁾ Mais de 2.000 variantes foram descritas como relacionadas à FC ou a manifestações semelhantes à FC, e a variante mais comum em todo o mundo tem pelo menos um alelo *F508del*,⁽³⁾ relatado em aproximadamente 60% dos indivíduos com FC no Brasil.⁽⁴⁾

Descrita há mais de 70 anos, a FC ainda é uma condição sem cura definitiva, embora tenha hoje um horizonte terapêutico e prognóstico totalmente diferente e muito mais favorável para os indivíduos afetados do que no passado.⁽⁵⁾ Esse novo cenário de esperança foi criado principalmente pela descoberta de moduladores da proteína CFTR, pequenas moléculas que demonstraram ser capazes de resgatar a função ou expressão da proteína.⁽⁶⁾ O primeiro modulador de CFTR descrito, o ivacaftor, interage com as proteínas CFTR mutantes expressas na superfície celular e aumenta a atividade do canal; foi, portanto, rotulado como “potencializador”.⁽⁷⁾ Como as proteínas mutantes *F508del* apresentam processamento e trânsito anormal no retículo endoplasmático, o uso de moléculas capazes de aumentar a expressão proteica é fundamental para resgatar a função da CFTR⁽⁸⁾; alguns desses compostos,

Endereço para correspondência:

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho. Unidade de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança e do Adolescente, ICR-HCFMUSP, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647, Cerqueira Cesar, CEP 05409-011, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-8500. E-mail: luizvic@me.com
Apoio financeiro: Nenhum.

chamados de “corretores”, também foram identificados (lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor).⁽⁹⁾ No entanto, as proteínas mutantes *F508del* resgatadas por esses corretores não exibem suficiente atividade de canal quando expressas na superfície celular, e há, portanto, a necessidade de combinar pelo menos um corretor e um potencializador para promover uma função significativa da CFTR.⁽⁸⁾

Os resultados iniciais das terapias combinadas em pacientes com FC homocigotos *F508del* mostraram melhora menos expressiva da função pulmonar em comparação com os efeitos do ivacaftor para os portadores de variantes de regulação (*gating*).⁽⁶⁾ Um passo adiante foi o reconhecimento de que mutantes *F508del* CFTR têm mais de um defeito crítico que precisa ser resolvido para superar o controle da qualidade de proteínas no retículo endoplasmático e resultar na expressão da CFTR na membrana celular.^(10,11) Esses achados levaram a ensaios clínicos que testaram a combinação de dois corretores e um potencializador (ivacaftor) para resgatar mutantes *F508del* CFTR, a combinação elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (ETI).⁽¹²⁾

Os resultados iniciais dos estudos sobre o uso de ETI para indivíduos com FC com variantes *F508del* CFTR foram promissores, e mesmo pacientes com apenas uma cópia do alelo variante combinada com outro alelo variante de função mínima mostraram melhora substancial em desfechos importantes como função pulmonar, qualidade de vida, nutrição e frequência das exacerbações.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Posteriormente, também foram publicados os resultados iniciais de estudos importantes, de estudos de extensão e de intervenções em diferentes faixas etárias.^(15,16)

No Brasil, diretrizes de prática clínica publicadas recentemente⁽¹⁷⁾ com foco no tratamento da FC não incluíram questões sobre o uso de ETI em pacientes com FC, pois suas questões clínicas foram elaboradas antes que essa combinação de medicamentos estivesse disponível no país. No entanto, essa realidade está mudando rapidamente, e já que as mutações *F508del* CFTR são o tipo de mutação causadora de FC mais prevalente em todo o mundo, é importante estimar o efeito cumulativo de ETI sobre desfechos clínicos importantes em pacientes com FC. Portanto, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos de ETI em pacientes com FC com pelo menos um alelo *F508del*.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁽¹⁸⁾

O protocolo do estudo seguiu o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), e a questão de interesse seguiu a metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO). Com o uso de moduladores da CFTR altamente efetivos como intervenção de interesse, a

estrutura PICO foi a seguinte: Pacientes: pacientes com FC; Intervenção: uso de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor; Comparação: outros moduladores ou placebo; e Desfecho: taxa de mortalidade por qualquer causa, exacerbações pulmonares agudas, eventos adversos, função pulmonar (medida pelo VEF₁), qualidade de vida (medida pela pontuação no domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire*) e IMC.

Nosso objetivo foi incluir todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre o tema. Não foram impostas restrições quanto à data de publicação, idioma, faixa etária ou disponibilidade dos textos completos dos artigos. O protocolo foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; protocolo n. 2023 CRD42023386782).

Dois autores elaboraram estratégias de busca que foram revisadas e aprovadas pela equipe, selecionaram fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov. Para cada banco de dados, foi utilizada uma estratégia específica de busca: (Fibrosis Cystic OR Mucoviscidosis OR Pulmonary Cystic Fibrosis OR Pancreatic Cystic Fibrosis OR Fibrocystic Disease of Pancreas OR Pancreas Fibrocystic Disease OR Pancreas Fibrocystic Diseases OR Cystic Fibrosis of Pancreas) AND (elexacaftor ivacaftor tezacaftor OR elexacaftor ivacaftor tezacaftor drug combination OR Trikafta OR VX445). Para o *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, foi utilizada a seguinte estratégia: fibrosis cystic AND elexacaftor ivacaftor tezacaftor.

Dois pesquisadores, de forma independente, selecionaram e extraíram dados dos estudos incluídos. Primeiro, os artigos foram selecionados pelo título e resumo. Em seguida, os textos completos foram avaliados para inclusão ou exclusão, e as divergências foram resolvidas por consenso ou após discussão com um terceiro pesquisador. Dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (ETI e controle), números absolutos de cada desfecho e tempo de acompanhamento foram extraídos dos estudos de forma independente por dois pesquisadores, e os valores extraídos foram comparados.

O risco de viés dos ECR e outros elementos fundamentais foram avaliados por meio da ferramenta modificada de risco de viés da Cochrane (RoB 2, do inglês *risk of bias*),^(19,20) sendo classificados como muito grave, grave ou não grave. A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois revisores, e, em caso de discordância, um terceiro revisor deliberou a avaliação. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e classificada com base na abordagem GRADE como muito baixa, baixa ou alta, utilizando o programa *GRADEpro Guideline Development Tool* (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá).⁽²¹⁾

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (ETI e controle) assim como o risco calculado em porcentagem (dividindo-se o número de eventos pelo número total de pacientes em cada grupo). Quando

a DR entre os grupos foi significativa, o IC95% foi expresso, e calculou-se o número necessário para tratar ou o número necessário para causar dano. Os desfechos contínuos foram expressos por grupo (ETI e controle) como média e desvio-padrão e como diferença de risco entre os grupos.

Utilizamos o modelo de efeito fixo ou aleatório na meta-análise para avaliar o efeito de ETI vs. controle nos desfechos de interesse quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois ECR. Os efeitos foram relatados em forma de DR e IC95%; os IC95% que incluíram o número 0 indicaram que não houve diferença entre os braços ETI e controle quanto ao efeito. A DR expressa o tamanho do efeito absoluto em comparação com o risco relativo ou a razão de chances, e essa técnica pode ser utilizada quando o desfecho binário for zero em ambos os braços do estudo. A heterogeneidade dos efeitos entre os estudos foi quantificada pelo coeficiente I^2 ($I^2 > 50\%$ indica alta heterogeneidade). Para a meta-análise, utilizamos

o programa *Review Manager*, versão 5.4 (RevMan 5; *Cochrane Collaboration*, Oxford, Reino Unido).⁽²²⁾

RESULTADOS

Foram identificados 54 estudos nos bancos de dados selecionados. Após a eliminação das duplicatas e a inclusão dos estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, 12 estudos foram selecionados para avaliação dos textos completos. Destes, 6 foram excluídos (Figura 1). Portanto, 6 ECR envolvendo 1.127 indivíduos, dos quais 577 e 550 pertenciam aos grupos intervenção e controle, respectivamente, foram incluídos na meta-análise,^(12-16,23) como mostra detalhadamente a Tabela 1.

Um estudo⁽¹²⁾ incluiu apenas adultos (≥ 18 anos de idade; $N = 123$), e um⁽¹⁶⁾ incluiu crianças de 6-12 anos ($N = 121$). Outros 4 estudos incluíram indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC. A duração do acompanhamento foi de 24 semanas em 4 estudos e de 4-8 semanas

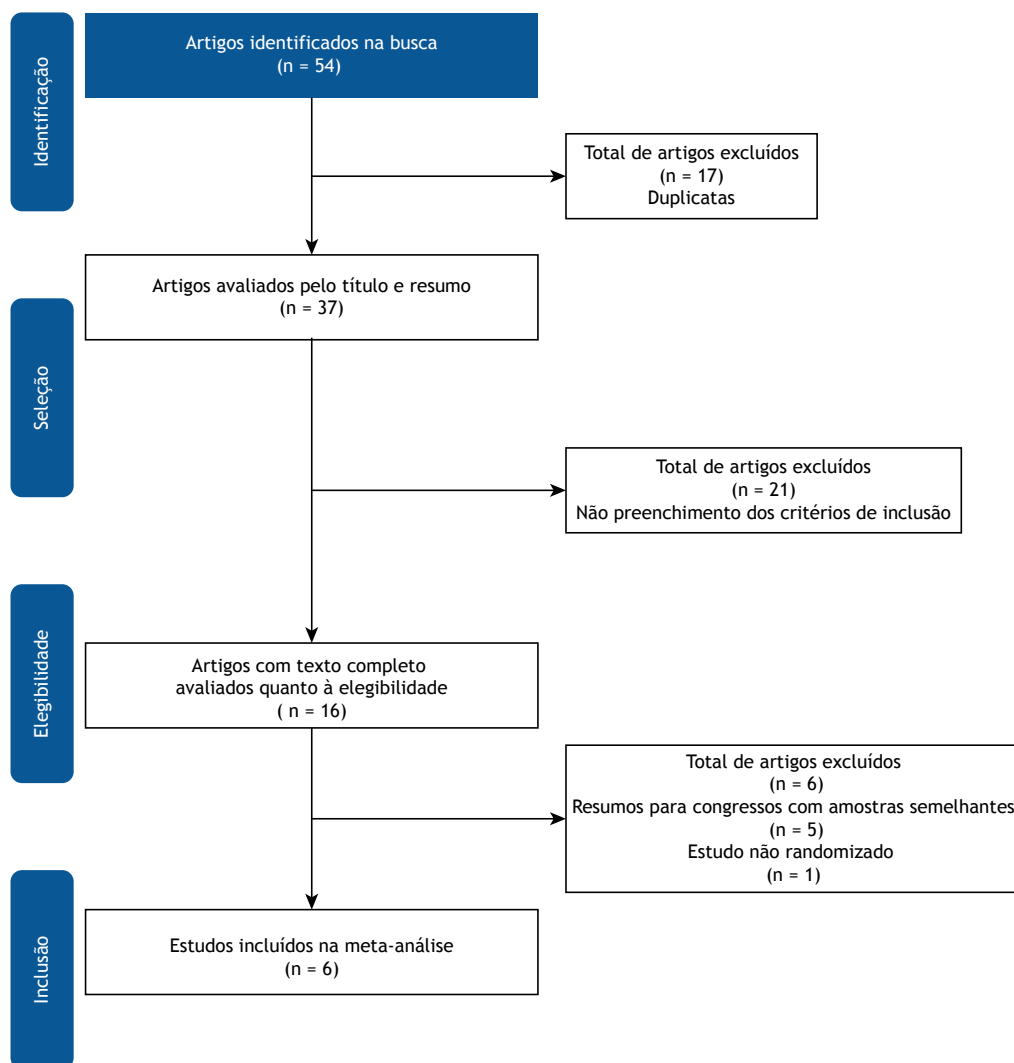


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos de acordo com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁽¹⁸⁾

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	Delineamento	População	Intervenção (N)	Comparador (N)	Desfecho	Duração
Barry et al. ⁽²³⁾ (NCT04058353)	ECR duplo-cego de fase 3 com braço de controle ativo	Indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC e genótipos F508del-gating ou F508del-função residual	ETI E: 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 132)	Ti ou I I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 126)	VEF ₁ %, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	8 semanas
América do Norte, Europa e Austrália						
Heijerman et al. ⁽¹⁴⁾ (NCT03525548)	ECR duplo-cego de fase 3 com braço de controle ativo	Indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC e homozigotos para a mutação F508del, VEF ₁ 40-90%, FC estável	ETI E: 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 55)	Ti T: 100 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h (N = 52)	VEF ₁ %, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	4 semanas
Bélgica, Países Baixos, Reino Unido e EUA (NCT03525574-extensão)	Extensão aberta					Extensão de 96 semanas
Keating et al. ⁽¹²⁾ (NCT03227471)	ECR duplo-cego de fase 2 com braço de controle ativo ou placebo	Indivíduos ≥ 18 anos de idade com FC	Genótipo F508del-FM: ETI E: 50, 100 ou 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (n = 53) ou VX-445 em combinação tripla com T e VX-561 (n = 22)	Genótipo F508del-FM: placebo (n = 12) ou VX-445 em combinação tripla (n = 8)	VEF ₁ %, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	4 semanas
EUA, Países Baixos, Bélgica e Austrália		Pacientes com genótipo F508del-FM foram randomizados para receber terapia tripla ou placebo tripla (controle)		Homozigotos para F508del: Ti I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (n = 7) (N = 27)		
		Pacientes homozigotos para o genótipo F508del foram randomizados para receber terapia tripla ou para o braço de controle ativo	Homozigotos para F508del: ETI E: 200 mg/dia v.o.; T: 100 mg/dia; I: 150 mg a cada 12 h (n = 21)			
			[64 pacientes receberam E 200 mg/dia v.o.] (N = 96)			

Continua...▶

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise. (Continuação...)

Estudo	Delineamento	População	Intervenção (N)	Comparador (N)	Desfecho	Duração
Mall et al. ⁽¹⁶⁾ (NCT04353817) Austrália, Canadá, Dinamarca, França, Alemanha, Israel, Países Baixos, Espanha, Suíça e Reino Unido	ECR duplo-cego de fase 3 controlado por placebo	Crianças de 6-12 anos de idade com FC e genótipos <i>F508del</i> -FM, FEV ₁ 40-90%, FC estável	Crianças < 30 kg: E: 100 mg uma vez ao dia; T: 50 mg uma vez ao dia; I: 75 a cada 12 h Criança ≥ 30 kg: E: 200 mg uma vez ao dia; T: 100 mg uma vez ao dia; I: 150 a cada 12 h	Placebo (N = 61)	VEF ₁ %, índice de depuração pulmonar, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	24 semanas
Middleton et al. ⁽¹³⁾ (NCT03525444) EUA, Europa e Austrália Extensão (NCT03525574)	ECR duplo-cego de fase 3 controlado por placebo Extensão aberta	Indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC e heterozigotos para o genótipo <i>F508del</i> -FM, VEF ₁ 40-90%, FC estável	ETI E: 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 201)	Placebo (N = 204)	VEF ₁ %, exacerbações, IMC, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	24 semanas
Sutharsan et al. ⁽¹⁵⁾ (NCT04105972) Austrália, Bélgica, Alemanha e Reino Unido	ECR duplo-cego de fase 3 com braço de controle ativo	Indivíduos ≥ 12 anos de idade com FC e homozigotos para <i>F508del</i> , VEF ₁ 40-90%, FC estável	ETI E: 200 mg uma vez ao dia; I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 87)	TI I: 150 mg a cada 12 h; T: 100 mg uma vez ao dia (N = 88)	VEF ₁ %, concentração de cloreto no suor, pontuação no domínio respiratório do CFQ, eventos adversos	24 semanas

ECR: ensaio clínico randomizado; FC: fibrose cística; E: eleixacftor; T: tezacaftor; I: ivacaftor; CFQ: *Cystic Fibrosis Questionnaire*; e FM: função mínima.

em outros 2. Dois estudos relataram extensão de 96 semanas no acompanhamento.^(13,14) A maioria dos estudos utilizou um grupo comparador ativo (tezacaftor/ivacaftor), e apenas 2^(13,16) compararam ETI com placebo (N = 526). As características de cada estudo, o risco de viés e a qualidade das evidências são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3, respectivamente. Consideramos grave o risco de viés nos estudos incluídos, o que não sustenta suas conclusões sobre o tratamento. A qualidade das evidências no grupo ETI variou de acordo com o desfecho analisado: exacerbações (baixa), VEF₁ (muito baixa), IMC (muito baixa), qualidade de vida (muito baixa), eventos adversos (moderada) e número de óbitos (moderada).

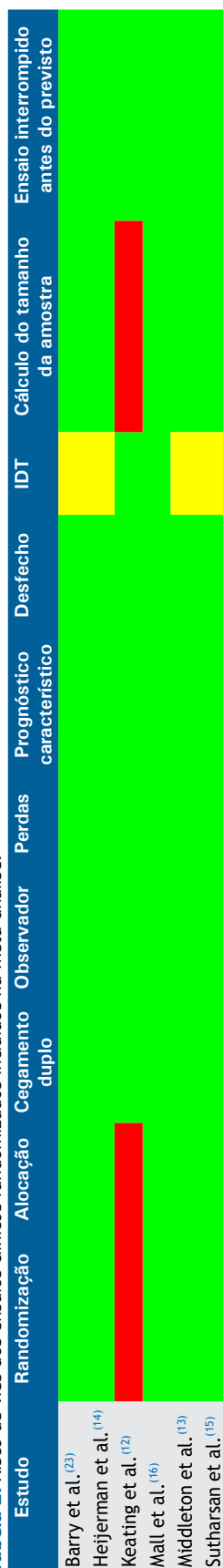
Os estudos não relataram óbitos durante o período de acompanhamento. Portanto, foi impossível estimar o impacto na mortalidade com qualidade de evidência moderada. Os resultados da meta-análise revelaram uma melhora estatisticamente significativa no domínio respiratório do questionário de qualidade de vida (DR: +14,93; IC95%: 9,98-19,89), com qualidade de evidência muito baixa (Figura 2A); um efeito estatisticamente significativo no VEF₁ no grupo ETI (DR: +10,47%; IC95%: 6,88-14,06), com qualidade de evidência muito baixa (Figura 2B); e também uma diferença estatisticamente significativa no IMC (DR: +1,07 kg/m²; IC95%: -0,90 a 1,25), com qualidade de evidência muito baixa (Figura 2C). Observamos também uma redução estatisticamente significativa do número de exacerbações pulmonares agudas (DR: -0,16; IC95%: -0,28 a -0,04), com qualidade de evidência baixa (Figura 3A), mas nenhum impacto significativo na ocorrência de efeitos adversos (DR: -0,03; IC95%: -0,08 a 0,01), com qualidade de evidência moderada (Figura 3B).

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia e segurança da combinação de três moduladores da CFTR (ETI) em pacientes com FC com pelo menos um alelo *F508del*, constatamos que o tratamento com ETI, comparado ao tratamento com placebo ou outros moduladores da CFTR, reduziu as exacerbações e melhorou a função pulmonar, o IMC e a qualidade de vida. Não houve diferenças significativas quanto a eventos adversos e mortalidade.

Nossos achados apoiam a adoção da terapia combinada ETI para pacientes com FC com pelo menos um alelo *F508del*, já que essa combinação levou a uma substancial melhora dos desfechos clinicamente significativos e centrados no paciente, sem impacto significativo nos eventos adversos. Uma revisão sistemática anterior sobre a terapia tripla para pacientes com FC, também incluindo 6 estudos, encontrou resultados semelhantes.⁽²⁴⁾ No entanto, 1 dos estudos incluídos utilizou uma combinação diferente de moduladores (VX-659 em vez de elexacaftor, combinado com ivacaftor e tezacaftor),⁽²⁵⁾ e como a busca foi limitada a dezembro de 2021, não incluiu o

Tabela 2. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise.^a



Vermelho = risco de viés; amarelo = incerto; verde = sem risco de viés. IDT: intenção de tratar.

Tabela 3. Qualidade das evidências sobre o uso da combinação tripla elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor em pacientes com fibrose cística.

N. de estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da certeza			N. de pacientes		Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância		
		Risco de viés	Inconsistência	Indirectness	Imprecisão	Outras considerações				Elaxacaftor + tezacaftor + ivacaftor	Placebo ou controle ativo
Mortalidade											
6	ensaios randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma	0/577 (0,0%)	0/550 (0,0%)	não estimável	⊕⊕⊕ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos											
6	ensaios randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma	470/577 (81,5%)	464/550 (84,4%)	não estimável	⊕⊕⊕ Moderada	CRÍTICO
Qualidade de vida											
6	ensaios randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	577	550	-	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Exacerbações pulmonares											
6	ensaios randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhuma	65/577 (11,3%)	165/550 (30,0%)	não estimável	⊕○○○ Baixa	IMPORTANTE
VEF₁											
6	ensaios randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	577	550	-	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
IMC											
3	ensaios randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	343	344	-	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

pp: pontos percentuais.

a. Randomização e nenhuma menção à intenção de tratar.

b. Alta heterogeneidade.

c. Amplo intervalo de confiança.

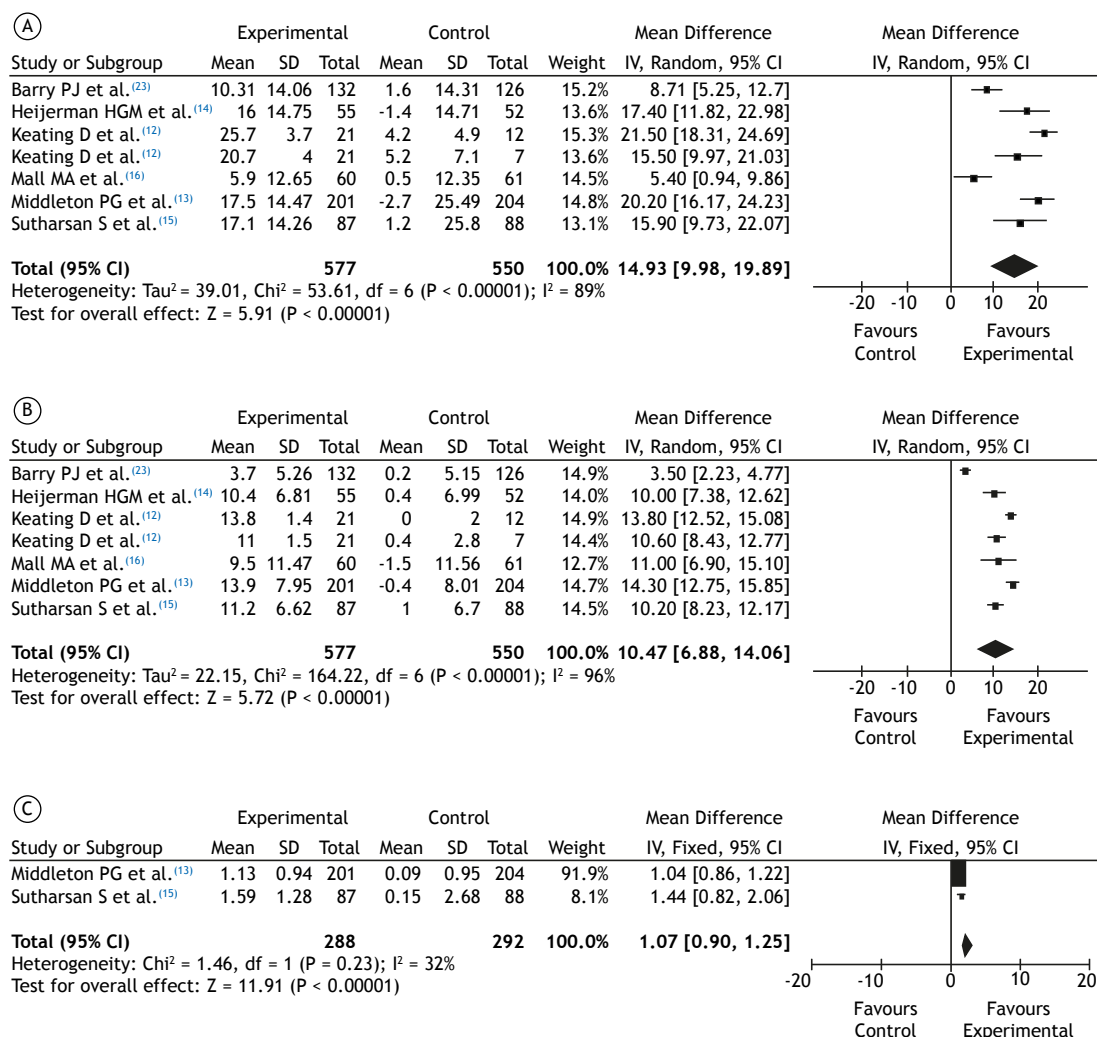


Figura 2. Gráficos de floresta dos estudos incluídos que avaliaram a eficácia de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor vs. placebo em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo F508del. Em A, qualidade de vida determinada pela pontuação no domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire*; in B; VEF₁ em porcentagem do previsto; e, em C, IMC. IV: inverso da variância; e df: graus de liberdade.

estudo de Mall et al.⁽¹⁶⁾ publicado em 2022 e incluído em nosso estudo. A semelhança dos achados reforça a robustez dos dados que apoiam a efetividade clínica da terapia ETI.

Diretrizes recentes de prática clínica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia abordando outros tratamentos comuns para FC⁽¹⁷⁾ não incluíram o tratamento com ETI, pois as questões clínicas foram formuladas antes de a terapia ETI estar disponível no Brasil. Portanto, esta revisão sistemática e meta-análise complementa os achados das diretrizes de prática clínica⁽¹⁷⁾ e oferece informações robustas à literatura científica que podem apoiar decisões na área de saúde no Brasil e em outros países. A magnitude do impacto clínico observado com o tratamento com ETI em pacientes com FC com pelo menos um alelo F508del foi notável e comparável à observada com ivacaftor para pacientes com mutações de regulação (*gating*) da CFTR.⁽²⁶⁾

Nossos resultados também vão ao encontro dos achados de estudos observacionais recentes sobre ETI em cenários da vida real.^(27,28) Uma análise interina de um estudo baseado em registros, publicada recentemente on-line, relatou o impacto do tratamento com ETI em mais de 16.000 indivíduos norte-americanos com FC referente aos primeiros 2 anos de acompanhamento.⁽²⁷⁾ O tratamento com ETI foi associado à melhora significativa e sustentada da função pulmonar e à redução das exacerbações pulmonares agudas e das internações hospitalares. Além disso, não foram identificadas novas preocupações de segurança, e houve uma taxa de mortalidade 72% menor e uma taxa de transplante pulmonar 85% menor em relação ao ano anterior à disponibilização de ETI.⁽²⁷⁾ Achados semelhantes foram descritos em uma coorte francesa de 245 pacientes com FC e função pulmonar gravemente comprometida, os quais experimentaram uma redução da oxigenoterapia suplementar de longa

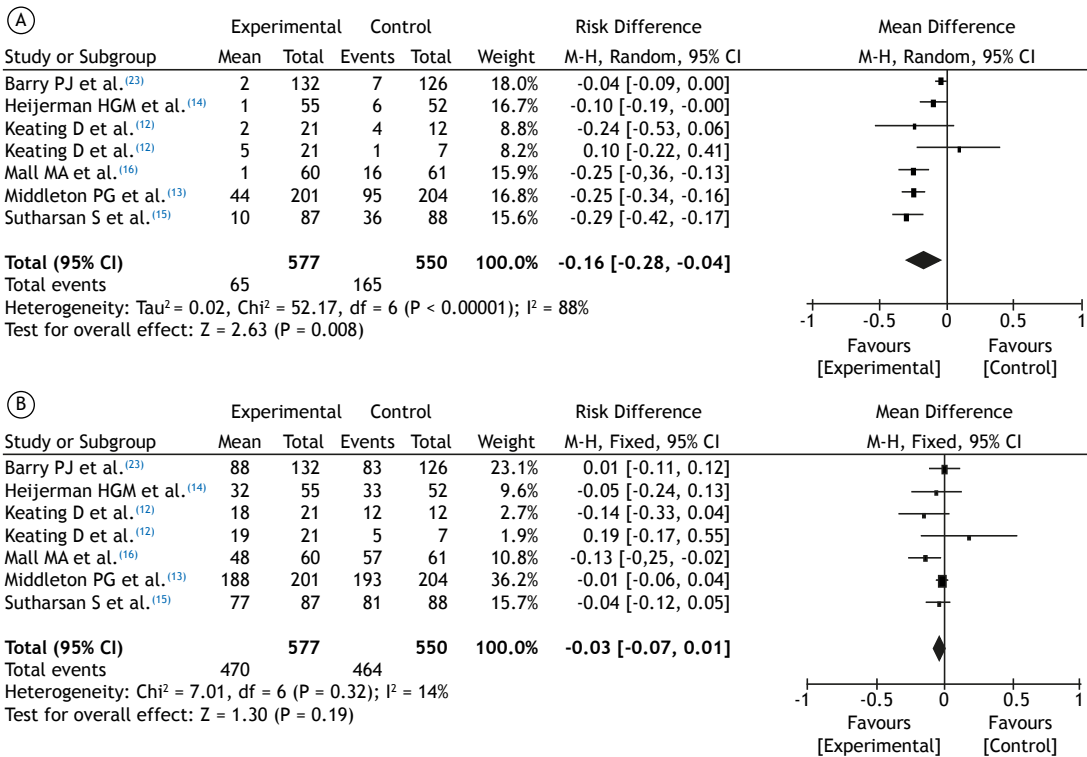


Figura 3. Gráficos de floresta dos estudos incluídos que avaliaram a eficácia de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor vs. placebo em indivíduos com fibrose cística com pelo menos um alelo *F508del*. Em A, exacerbações pulmonares agudas; e, em B, eventos adversos. M-H: (método de) Mantel-Haenszel; e df: graus de liberdade.

duação, da ventilação não invasiva e da necessidade de alimentação por sonda enteral, além de redução na listagem para transplante pulmonar.⁽²⁸⁾

Os dados combinados dos ECR incluídos nesta meta-análise indicam que o ganho médio na função pulmonar (VEF₁ em porcentagem do previsto) com a terapia ETI foi de +10,4%. Esse resultado é clinicamente significativo e superior ao da maioria das terapias adotadas para tratar doenças pulmonares relacionadas à FC, como dornase alfa (+5,8%)⁽²⁹⁾ e azitromicina (+6,2%),⁽³⁰⁾ e comparável ao da tobramicina inalada para pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (+10%).⁽³¹⁾ Esse ganho na função pulmonar é ainda mais impressionante se levarmos em conta que a função pulmonar média da atual população com FC incluída nos estudos sobre ETI é muito maior do que no passado,⁽³²⁾ tornando uma melhora dessa magnitude ainda mais notável. Os resultados de eficácia mesmo em indivíduos com FC com apenas um alelo *F508del* combinado com qualquer mutação funcional mínima⁽¹³⁾ também são notáveis e indicam que a quantidade mínima de CFTR funcional necessária para resultar em um impacto clínico significativo pode realmente ser cerca de 10-30% da função da CFTR, conforme estimado anteriormente.⁽³³⁾

A redução das exacerbações pulmonares agudas e a melhora no domínio respiratório dos questionários de qualidade de vida são muito consistentes entre os estudos; todos os 6 estudos mostraram melhora da

qualidade de vida, e 5 mostraram redução do número de exacerbações. As exacerbações agudas na FC estão associadas a vários resultados negativos, como aumento do número de dias perdidos de trabalho ou escola, perda de peso, pior qualidade de vida e aumento dos custos dos cuidados de saúde,⁽³⁴⁾ e, portanto, são um desfecho centrado no paciente muito importante na FC. Embora nenhum dos estudos incluídos tenha sido delineado ou tenha tido poder suficiente para estimar o efeito de ETI na mortalidade, o achado de que ETI reduz as exacerbações enfatiza o potencial impacto dessa terapia na sobrevivência em longo prazo. Constatamos que os eventos adversos de ETI foram semelhantes aos de outras opções de tratamento ou placebo. A maioria dos estudos relatou apenas efeitos adversos leves e transitórios, sendo os mais preocupantes as erupções cutâneas, as alterações da função hepática e os efeitos psiquiátricos, como a ansiedade.⁽³⁵⁾ Esses efeitos foram descritos como reversíveis com a interrupção temporária do medicamento e, na maioria dos casos, não resultaram na interrupção definitiva do tratamento, permitindo sua continuação após alguns dias ou semanas.⁽³⁵⁾

Nossos achados têm implicações importantes para pacientes com FC, já que outras opções de tratamento são escassas. Estudos iniciais de combinações de dois medicamentos para pacientes com FC com mutações *F508del* CFTR mostraram um impacto modesto na função pulmonar ou nas dosagens de cloreto no suor,⁽³⁶⁾ enquanto o uso de lumacaftor como corretor

resulto em preocupações de segurança.⁽³⁷⁾ No entanto, a combinação de lumacaftor e ivacaftor era a única opção para indivíduos jovens (2-5 anos de idade) com FC homocigotos para *F508del* até maio de 2023, quando a terapia ETI foi aprovada pela *Food and Drug Administration* para tratar esses pacientes após a publicação dos resultados de um estudo aberto de fase 3.⁽³⁸⁾ Como a doença pulmonar precoce ocorre em alguns pacientes com um impacto clínico significativo,⁽³⁹⁾ são imperativos mais estudos sobre moduladores da CFTR em crianças mais jovens com FC.

Nosso estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, foram incluídos apenas ECR. Novos dados provenientes de estudos de vida real estão expandindo significativamente o conhecimento sobre a efetividade dos novos tratamentos na população com FC,^(27,40-42) e esses estudos devem ser considerados em futuras análises sobre os benefícios dessas intervenções para a saúde. Em segundo lugar, foram incluídos apenas 6 estudos. No entanto, a FC é uma doença rara, e ETI é uma medicação nova e cara, que está disponível há apenas alguns anos. Em terceiro lugar, não tivemos poder suficiente para detectar o impacto de ETI na mortalidade, pois todos os estudos acompanharam os pacientes durante apenas algumas semanas/meses e geralmente relataram apenas alguns óbitos ou nenhum óbito. Além disso, os dados referentes aos benefícios

e riscos do uso de ETI em indivíduos com FC com função pulmonar preservada e boa qualidade de vida eram limitados. Por fim, nosso estudo não incluiu uma análise de custo-efetividade.

O atual custo anual por paciente do tratamento com ETI pago por países com acordos negociados é superior a US\$ 250.000, o que é muito caro para governos e planos de saúde privados em países de baixa e média renda, como o Brasil.⁽⁴³⁾ Enquanto estão em andamento negociações entre os governos e a empresa, os nossos achados destacam a efetividade de ETI na melhora dos resultados centrados no paciente e podem ajudar a embasar futuras políticas de saúde pública para o fornecimento de cuidados baseados em evidências para os indivíduos com FC que vivem nesses países, mudando o panorama da sobrevida em longo prazo na FC.⁽⁴⁴⁾

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LVRFSF e RAA: concepção do estudo. CRT, JCF e SET: coleta e análise dos dados. Todos os autores contribuíram para a redação e revisão do manuscrito e aprovaram a versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60327-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60327-5)
- Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575-606. <https://doi.org/10.1002/humu.10041>
- da Silva Filho LVRF, Maróstica PJC, Athanazio RA, Reis FJC, Damaceno N, Paes AT, et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. *J Cyst Fibros*. 2021;20(3):473-484. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.08.007>
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
- 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43652-2>
- Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):175-184. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0703OC>
- 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;201(10):1193-1208. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1943SO>
- Capurro V, Tomati V, Sondo E, Renda M, Borrelli A, Pastorino C, et al. Partial Rescue of F508del-CFTR Stability and Trafficking Defects by Double Corrector Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5262. <https://doi.org/10.3390/ijms22105262>
- Mendoza JL, Schmidt A, Li Q, Nuvaga E, Barrett T, Bridges RJ, et al. Requirements for efficient correction of Δ F508 CFTR revealed by analyses of evolved sequences. *Cell*. 2012;148(1-2):164-174. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.023>
- Rabeh WM, Bossard F, Xu H, Okiyoneda T, Bagdany M, Mulvihill CM, et al. Correction of both NBD1 energetics and domain interface is required to restore Δ F508 CFTR folding and function. *Cell*. 2012;148(1-2):150-163. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.024>
- 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;379(17):1612-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807120>
- Middleton PG, Mall MA, Dřevinek 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;381(19):1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
- 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 [published correction appears in *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
- Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):267-277. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00454-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00454-9)
- Mall MA, Brughra R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(11):1361-1369. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0392OC>
- Athanazio RA, Tanni SE, Ferreira J, Dalcin PTR, Fuccio MB, Esposito C, et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of the pulmonary symptoms of cystic fibrosis. Official document of the

- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, Brazilian Thoracic Association). *J Bras Pneumol*. 2023;49(2):e20230040. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230040>
18. 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;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 19. 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;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
 20. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias Visualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55-61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
 21. GRADEpro GDT [homepage on the Internet]. Hamilton, Canada: McMaster University and Evidence Prime; c2021. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Available from: <https://www.gradepr.org/>
 22. Review Manager (RevMan) [Computer Program]. version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
 23. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100665>
 24. Wang Y, Ma B, Li W, Li P. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:863280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.863280>
 25. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1599-1611. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119>
 26. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
 27. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study [published online ahead of print, 2023 Mar 22]. *J Cyst Fibros*. 2023;S1569-1993(23)00066-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.03.002>
 28. 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;204(1):64-73. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4153OC>
 29. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, 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. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
 30. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-1756. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>
 31. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400104>
 32. Goss CH, Sykes J, Stanojevic S, Marshall B, Petren K, Ostrenga J, et al. Comparison of Nutrition and Lung Function Outcomes in Patients with Cystic Fibrosis Living in Canada and the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):768-775. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1541OC>
 33. Goss CH. Acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):792-803. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697975>
 34. Amaral MD. Processing of CFTR: traversing the cellular maze—how much CFTR needs to go through to avoid cystic fibrosis?. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(6):479-491. <https://doi.org/10.1002/ppul.20168>
 35. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(3):410. <https://doi.org/10.3390/ph16030410>
 36. 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;373(3):220-231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
 37. McColley SA. A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(5):709-715. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1165666>
 38. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(1):59-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC>
 39. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70026-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70026-2)
 40. Greenawald L, Shenoy A, Elidemir O, Livingston F, Schaeffer D, Chidekel A. Real World Effectiveness of Ivacaftor in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *Pediatric Pulmonology*. 2018;53(S2):157. <https://doi.org/10.1002/ppul.24152>
 41. Burgel PR, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):188-197. <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1227OC>
 42. Bell SC, Mainz JG, MacGregor G, Madge S, MacEy J, Fridman M, et al. Patient-reported outcomes in patients with cystic fibrosis with a G551D mutation on ivacaftor treatment: results from a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0887-6>
 43. Zampoli M, Kashirskaya N, Karadag B, Filho LVR, Paul GR, Noke C. Global access to affordable CFTR modulator drugs: Time for action!. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):e215-e216. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.006>
 44. da Silva Filho LVR, Zampoli M, Cohen-Cymerknoh M, Kabra SK. Cystic fibrosis in low and middle-income countries (LMIC): A view from four different regions of the world. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.07.004>