

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KALYDECO (IVACAFTOR)

Ivacaftor para tratamento de doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 18 anos que têm uma mutação R117H no gene CFTR

Ivacaftor para tratamento de doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma mutação de regulação (classe III) no gene CFTR

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

05/09/2024

DATA DA DECISÃO DA DESISTÊNCIA DO PROCESSO (A PEDIDO DO TITULAR DE AIM):

04/09/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ivacaftor

Nome do medicamento: Kalydeco

Kalydeco – 56 unidades, Granulado, 25 mg, nº registo 5837406

Kalydeco – 56 unidades, Granulado, 50 mg, nº registo 5673660

Kalydeco – 56 unidades, Granulado, 75 mg, nº registo 5673678

Kalydeco – 56 unidades, Comprimido revestido por película, 150 mg, nº registo 5468269

Titular da AIM: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kalydeco (Ivacaftor) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, para o *tratamento de doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 18 anos que têm uma mutação R117H no gene CFTR e para o tratamento de doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do ivacaftor.

Após a conclusão da fase de avaliação farmacoterapêutica, o titular de autorização de mercado solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Não aplicável (foi solicitada a desistência antes desta fase do processo).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença é causada por uma mutação no gene CFTR que codifica a proteína CFTR, um canal de cloreto encontrado na superfície das células epiteliais em vários órgãos. A mutação F508del é a mutação mais frequente entre a população com fibrose quística, mas mais de 2000 mutações foram já descritas, tendo sido confirmadas como definidoras de doença cerca de 300. Diferentes mutações geram graus distintos de gravidade da doença, podendo as mutações ser divididas em classes de acordo com a localização celular da doença: classe I (nenhuma produção de proteína CFTR), classe II (quantidade limitada de proteína na superfície celular), classe III (afeta a abertura do canal de CFTR na superfície celular), classe IV (fluxo iónico diminuído), classe V (proteína presente na superfície celular mas função de canal limitada) e classe VI (proteína presente na superfície celular mas com redução da estabilidade de membrana plasmática). As classes I-III condicionam os fenótipos mais graves de doença.

Uma das mutações mais comuns associadas a formas menos graves da doença é a mutação R117H. Nesta mutação a proteína CFTR está presente na superfície celular, mas exhibe defeitos de condução, o que resulta numa função CFTR reduzida. Historicamente estes doentes são diagnosticados mais tarde na vida, devido a infertilidade masculina e/ou insuficiência pancreática. Contudo, existem doentes com esta mutação que desenvolvem doença pulmonar progressiva e potencialmente fatal. Um estudo que comparou a evolução dos doentes com mutação R117H e homozigotia F508del concluiu que a taxa de declínio da função pulmonar a 4 anos é geralmente mais lenta nas crianças com mutação R117H, mas semelhante nas duas mutações na população adulta (18-24 anos), o que aponta para um início mais tardio do declínio da função pulmonar nestes doentes. As restantes mutações descritas possuem fenótipos diversos, sendo que podem ou não manifestar-se como FQ em diferentes indivíduos.

Em Portugal, a prevalência de fibrose quística (FQ) varia entre 1 em 6.000 a 1 em 8.000 nascimentos (Sousa et al., 2015; Pereira et al., 2013). Além disso, após a implementação do rastreio neonatal em 2014, estima-se que 1 em 1.700 recém-nascidos terá FQ. De acordo com os dados mais atualizados, o número atual de pacientes com FQ é de aproximadamente 350 (Referenciação, Rede Nacional de

Especialidade Hospitalar). Em 2012, os doentes com a mutação F508del do gene CFTR representaram 63% dos doentes com FQ em Portugal. A mutação F508del é a mais frequente, sendo que as restantes 11 mutações mais frequentes representam apenas 1,1-4,6% dos casos de FQ.

A fibrose quística (FQ) é uma doença genética grave, com mortalidade em idades jovens, autossómica recessiva. Tem um grau significativo de morbilidade, que aumenta ao longo do tempo, e, como referimos, mortalidade precoce. As repercussões pulmonares aparecem numa idade muito precoce, levando ao declínio da função pulmonar, que progressivamente agrava e, finalmente, desencadeia a morte do doente. Os doentes sofrem frequentes exacerbações pulmonares (infecções que muitas vezes causam agravamento da função pulmonar) e desnutrição, os quais também aumentam o risco de morte; existe ainda repercussão a nível de outros órgãos. A média de idade até à data do óbito na Europa foi estabelecida em aproximadamente 30 anos em 2010 (Quintana-Gallego et al., 2016).

A deterioração gradual da função pulmonar, o número de infeções broncopulmonares e a desnutrição são os fatores que têm maior impacto na morbilidade e também são fatores prognósticos independentes de mortalidade na FQ (Liou et al., 2001). Por esta razão, os principais objetivos do tratamento são a manutenção da função pulmonar, a redução das infeções e a melhoria do estado nutricional do doente (Registry, Cystic Fibrosis Foundation Patient, 2014).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ivacaftor é um potenciador da proteína CFTR, ou seja, in vitro o ivacaftor aumenta a regulação dos canais da CFTR melhorando o transporte de cloreto em mutações de regulação especificadas (conforme listado na secção 4.1) com uma reduzida probabilidade de abertura do canal em comparação com a CFTR normal. O ivacaftor também potenciou a probabilidade de abertura do canal na mutação R117H-CFTR, que apresenta uma baixa probabilidade de abertura (regulação) e uma reduzida amplitude de corrente do canal (condutância). A mutação G970R causa um defeito no splicing que resulta em pouca ou nenhuma proteína CFTR na superfície celular, o que poderá explicar os resultados observados nos indivíduos no estudo 5 com esta mutação (ver Efeitos farmacodinâmicos e Eficácia e segurança clínicas).

Nas subpopulações contidas na indicação em avaliação não se encontram aprovados ou financiados outros fármacos para terapia genética dirigida, pelo que a alternativa de tratamento são os melhores cuidados de suporte.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ivacaftor para tratamento de doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 18 anos que têm uma mutação R117H no gene CFTR; e doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de ivacaftor.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 18 anos que têm uma mutação R117H no gene CFTR (subpopulação 1)	Ivacaftor	– Melhor terapêutica de suporte
Doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (subpopulação 2)	Ivacaftor	– Melhor terapêutica de suporte

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Na população de doentes para os quais é submetido o presente pedido de Avaliação Prévia Hospitalar, a posologia de ivacaftor é a seguinte:																							
		<table><tr><th>Idade</th><th>Peso</th><th>Dose</th><th>Dose diária total</th></tr><tr><td>Idades compreendidas entre os 4 e menos de 6 meses</td><td>≥5 kg</td><td>25 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas</td><td>50 mg</td></tr><tr><td rowspan="4">Idade igual ou superior a 6 meses</td><td>≥5 kg a <7 kg</td><td>25 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas</td><td>50 mg</td></tr><tr><td>≥7 kg a <14 kg</td><td>50 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas</td><td>100 mg</td></tr><tr><td>≥14 kg a <25 kg</td><td>75 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas</td><td>150 mg</td></tr><tr><td>≥25 kg</td><td>Comprimidos doseados a 150 mg, via oral, de 12 em 12 horas</td><td>300 mg</td></tr></table>				Idade	Peso	Dose	Dose diária total	Idades compreendidas entre os 4 e menos de 6 meses	≥5 kg	25 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas	50 mg	Idade igual ou superior a 6 meses	≥5 kg a <7 kg	25 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas	50 mg	≥7 kg a <14 kg	50 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas	100 mg	≥14 kg a <25 kg	75 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas	150 mg	≥25 kg	Comprimidos doseados a 150 mg, via oral, de 12 em 12 horas
Idade	Peso	Dose	Dose diária total																						
Idades compreendidas entre os 4 e menos de 6 meses	≥5 kg	25 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas	50 mg																						
Idade igual ou superior a 6 meses	≥5 kg a <7 kg	25 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas	50 mg																						
	≥7 kg a <14 kg	50 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas	100 mg																						
	≥14 kg a <25 kg	75 mg de granulado tomado por via oral, de 12 em 12 horas	150 mg																						
	≥25 kg	Comprimidos doseados a 150 mg, via oral, de 12 em 12 horas	300 mg																						
	Medicamento comparador	NA																							
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA																							
	Medicamento comparador	NA																							

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado e classificação da sua importância*

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítico
Hospitalizações	8	Crítico
Exacerbações pulmonares	8	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Progressão estado ponderal	7	Crítico
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	7	Crítico
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica	4	Importante
Alteração do FEV1 previsto	6	Importante
Outros parâmetros espirométricos, como a capacidade vital	6	Importante
Eventos adversos globais	6	Importante
Reações adversas graves	8	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Crítico
Morte por toxicidade	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um estudo (estudo VX11-770-110)² para suportar o benefício adicional de ivacaftor na subpopulação 1, e um estudo (estudo VX15-770-124) para suportar o benefício adicional na subpopulação 2.

O estudo VX11-770-1102, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 27 centros dos EUA e Europa, que incluiu 70 doentes com 6 ou mais anos, com fibrose quística com pelo menos um alelo com mutação R117H no gene CFTR, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, ivacaftor, na dose de 150 mg duas vezes por dia (n= 34), ou placebo (n= 36), e avaliou a variação absoluta na percentagem do FEV1 previsto, entre o basal e a semana 24.

O estudo VX15-770-124 foi um estudo de braço único, aberto, de fase 3, que incluiu doentes com menos de 24 meses de idade, com fibrose quística com pelo menos um alelo com mutações de regulação (classe III) no gene CFTR, que receberam ivacaftor de acordo com as doses aprovadas no RCM. O estudo teve duas partes: a parte A foi desenhada para avaliar a segurança e a farmacocinética da administração de doses múltiplas de ivacaftor ao longo de 4 dias, e para avaliar as doses a utilizar na Parte B. A Parte B foi desenhada para avaliar segurança e eficácia de ivacaftor ao longo de 24 semanas. Os doentes incluídos apresentavam uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. O TAIM reporta os resultados da coorte 7, que incluiu 6 crianças com idades entre os 4 e os 6 meses. Trata-se de um estudo de braço único, que não é adequada para avaliar o benefício adicional de ivacaftor em relação a melhor terapêutica de suporte, não sendo informativo para a tomada de decisão. Por este motivo, este estudo não foi considerado relevante para a presente avaliação, e não será descrito em detalhe neste relatório.

Considerou-se, em primeira análise, que o estudo VX11-770-1102 era relevante para a presente avaliação, tendo este estudo sido analisado.

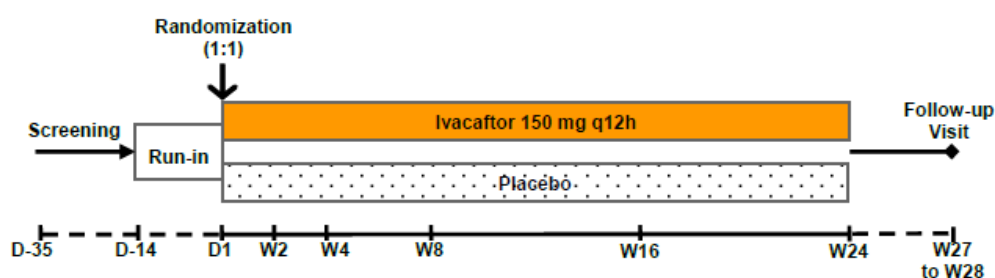
Descrição dos estudos avaliados

Estudo VX11-770-110²**Desenho de estudo**

O estudo VX11-770-110², foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 27 centros dos EUA e Europa, que incluiu 70 doentes com 6 ou mais anos, com fibrose quística com pelo menos um alelo com mutação R117H no gene CFTR, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, ivacaftor, por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia (n= 34), ou placebo (n= 36), e avaliou a variação absoluta na percentagem do FEV₁ previsto, entre o basal e a semana 24.

O estudo incluiu quatro fases: fase de seleção (*screening*), fase de *run-in* (15 dias), fase de tratamento (24 semanas), e fase de seguimento (3 a 4 semanas). O desenho do estudo VX11-770-110 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo VX11-770-110*



D: day; q12h: every 12 hours; W: week.

Note: Since the study was terminated early by the sponsor, study drug was administered for periods of up to 24 weeks.

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com mais de 6 anos, com o diagnóstico de fibrose quística confirmado, definida como um valor de cloro no suor igual ou superior a 60 mmol/L ou presença de duas mutações causando fibrose quística, e doença sino-pulmonar crónica. Os

doentes tinham de ter pelo menos um alelo com mutação R117H no gene CFTR, uma percentagem do FEV₁ previsto normal para a idade, sexo, e altura (40% a 105% inclusive para doentes com idades entre os 6 e os 11 anos; 40% a 90% inclusive para doentes com 12 ou mais anos), e um peso mínimo de 15 quilos.

Foram excluídos os doentes com mutações de regulação (classe III) no gene CFTR (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, G970R ou S549R); com infeção respiratória superior ou inferior, exacerbação pulmonar, ou alteração no tratamento (incluindo antibióticos) para doença pulmonar nas últimas 4 semanas; hemoglobina inferior a 10 g/dL; disfunção hepática com transaminases superiores a três vezes o limite superior do normal; ou com filtrado glomerular igual ou inferior a 30 mL/min/1,73 m² (MDRD) nos doentes adultos, ou inferior ou igual a 45 mL/min/1,73 m² (Counahan-Barratt) nas crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem, ivacaftor (n= 34) ou placebo (n= 36), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho em dupla ocultação. A aleatorização foi estratificada por idade (≥ 18 anos vs. 12-17 anos vs. 6-11 anos), e gravidade de FEV₁ (<70% vs. 70-90% vs. >90%).

Procedimentos

O estudo incluiu quatro fases: fase de seleção (*screening*), fase de *run-in* (15 dias), fase de tratamento (24 semanas), e fase de seguimento (3 a 4 semanas). A fase de tratamento incluiu 6 visitas (dia 1, e semanas 2, 4, 8, 16, 24). Os doentes receberam ivacaftor, por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia (n= 34), ou placebo (n= 36), durante 24 semanas.

Os procedimentos efetuados durante o estudo podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: procedimentos programados durante o estudo

Event/Assessment	Treatment Period ^a					Early Termination Visit ^b	Follow-up Visit ^a
	Day 1 ^c	Week 2 (± 3 Days)	Week 4 (± 5 Days)	Weeks 8 ^e , 16 ^e (± 5 Days)	Week 24 ^e (± 5 Days)		3 to 4 Weeks After Last Dose
RNA Analysis ^j (Optional)	X	X					
Blood Markers ^j (Optional)	X	X			X		
Fecal Elastase-1 ^k					X		
Microbiological Cultures ^l	X	X	X	X	X	X	X
Weight and Height ^m	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs ⁿ	X	X	X	X	X	X	X
Physical Examination	Abbreviated		Abbreviated	Abbreviated	Abbreviated	Full	Abbreviated
Single 12-Lead Electrocardiogram ^o				X		X	X
Spirometry ^p	X	X	X	X	X	X	X
Sweat Chloride Test ^q	X	X	X	X	X	X	X
CFQ-R ^r	X	X	X	X	X	X	X
Events Related to Outcome ^s	X	X	X	X	X	X	X
Medications, Treatments, and Procedures ^t	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events	Ongoing from informed consent or assent (if applicable) through the last study visit (Early Termination or Follow-up Visits)						
Ophthalmologic Examination ^u					X	X	
Meal or Snack at Study Center ^v	X	X	X	X			
Study Drug Dosing ^v	←————— X —————→						
Dispense Study Drug ^w	X	X	X	X			
Study Drug Count		X	X	X	X	X	X

Note: If the visit took place over 2 days, the following assessments may have been performed on the first day: urine pregnancy test, optional samples (RNA, DNA, and/or blood markers), fecal elastase-1, weight and height, physical examination, and medications, treatments, and procedures.

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a variação absoluta na percentagem do FEV₁ previsto, entre o basal e a semana 24.

As medidas de resultado secundárias foram a variação entre o basal e a semana 24 no IMC; a variação entre o basal e a semana 24 do cloro do suor; e a variação entre o basal e a semana 24 na pontuação do domínio respiratório do CFQ-R; tempo até à primeira exacerbação pulmonar; e segurança.

Análise estatística

A medida de resultado primária foi a variação absoluta na percentagem do FEV₁ previsto, entre o basal e a semana 24. A percentagem do FEV₁ previsto é a razão FEV₁ observado / FEV₁ previsto, expresso em percentagem. O FEV₁ previsto foi calculado usando os padrões de Hankinson e Wang. Para os indivíduos do sexo masculino, o padrão de Wang foi aplicado aos doentes com idades entre 6 e 17 anos, e o padrão de Hankinson aos doentes com 18 ou mais anos. Para os indivíduos do sexo feminino, o padrão de Wang foi aplicado aos doentes com idades entre 6 e 15 anos, e o padrão de Hankinson aos doentes com 16 ou mais anos. A medida de resultado primária foi analisada usando o modelo de efeitos mistos para medidas repetidas.

As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo (população Full Analysis Set – FAS).

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de ivacaftor em relação a não tratamento, na medida de resultado primária, e não incluiu qualquer análise interina ou regras de interrupção precoce.

Pensou-se incluir um mínimo de 40 doentes e um máximo de 80 doentes. A Tabela 5 mostra o poder do estudo para diferentes números de doentes e diferentes variações absoluta na

percentagem do FEV₁ previsto, a um nível de significância de 0,0448 (bilateral), assumindo um desvio padrão de 8%.

Tabela 5: *Estimação do poder do estudo baseado em diferentes cenários de efeito de tratamento e número de doentes*

Absolute Change in Percent Predicted FEV ₁	Total Number of Randomized and Evaluable Subjects		
	40	60	80
3.5%	27.1	38.5	48.9
4.0%	33.8	47.8	59.8
4.5%	41.1	57.2	70.0
5.0%	48.7	66.3	78.8
5.5%	56.3	74.5	85.9
6.0%	63.7	81.5	91.2
6.5%	70.7	87.2	94.8
7.0%	76.9	91.5	97.2
7.5%	82.4	94.6	98.5
8.0%	86.9	96.8	99.3

Notes: Treatment effect = absolute change from baseline in percent predicted FEV₁ for ivacaftor minus absolute change from baseline in percent predicted FEV₁ for placebo. Power estimates are based on 2-sided t-test with $\alpha = 0.0448$, assuming a common standard deviation of 8%.

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação à análise das medidas de resultado secundárias o estudo não foi ajustado para multiplicidade.

Resultados

O estudo teve início a 3 de Junho de 2012, e terminou a 12 de Outubro de 2013.

Fluxo de doentes

O estudo VX11-770-110 incluiu 70 doentes com 6 ou mais anos, com fibrose quística com pelo menos um alelo com mutação R117H no gene CFTR, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, ivacaftor (n= 34), ou placebo (n= 36). Um doente no grupo

placebo não recebeu a medicação do estudo e foi excluído das análises de eficácia. Do total, 35/36 doentes (97,2%) no grupo controlo, e 32/34 doentes (94,1%) no grupo ivacaftor terminaram as 24 semanas de estudo em dupla ocultação.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: *Fluxo de doentes*

Disposition Category	Placebo n (%)	Ivacaftor n (%)	Overall n (%)
Week 4	1 (2.9)	0	1 (1.4)
Week 8	1 (2.9)	2 (5.9)	3 (4.3)
Week 16	1 (2.9)	2 (5.9)	3 (4.3)
Week 24	31 (88.6)	28 (82.4)	59 (85.5)
Completed Full Assigned Duration of Dosing	35 (100)	32 (94.1)	67 (97.1)
Failed to Complete Full Assigned Duration of Dosing	0	2 (5.9)	2 (2.9)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	0	0	0
Refused Further Dosing (Not Due to AE)	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Did Not Meet Eligibility Criteria	0	0	0
Non-Compliance with Study Drug	0	0	0
Other Non-Compliance	0	1 (2.9) ^b	1 (1.4)
Physician Decision	0	0	0
Required Prohibited Medication	0	0	0
Pregnancy (Self or Partner)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Other	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham uma mediana de 32 anos, 56,5% eram do sexo feminino, 100% de raça branca. Os doentes do grupo controlo apresentavam uma idade mediana mais alta (37 vs. 30), e um peso mediano mais baixo (61,0 vs. 65.9 Kg).

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: *Características demográficas dos doentes*

Variable	Placebo N = 35	Ivacaftor N = 34	Overall N = 69
Sex, n (%)			
Male	15 (42.9)	15 (44.1)	30 (43.5)
Female	20 (57.1)	19 (55.9)	39 (56.5)
Race, n (%)			
White	35 (100.0)	34 (100.0)	69 (100.0)
Black or African American	--	--	--
Asian	--	--	--
American Indian or Alaska Native	--	--	--
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	--	--	--
Other	--	--	--
Not Collected Per Local Regulations	--	--	--
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	--	1 (2.9)	1 (1.4)
Not Hispanic or Latino	35 (100.0)	33 (97.1)	68 (98.6)
Not Collected Per Local Regulations	--	--	--
Age (years)			
N	35	34	69
Mean	32.7	29.2	31.0
SD	17.43	16.57	16.98
Median	37.0	30.0	32.0
Minimum	6	6	6
Maximum	68	55	68
Age Group (years), n (%)			
6 to 11 (inclusive)	8 (22.9)	9 (26.5)	17 (24.6)
12 to 17 (inclusive)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (2.9)
≥18	26 (74.3)	24 (70.6)	50 (72.5)
Height (cm)			
N	35	34	69
Mean	161.8	160.6	161.2
SD	15.34	20.32	17.84
Median	163.0	163.0	163.0
Minimum	127	115	115
Maximum	198	188	198
Weight (kg)			
N	35	34	69
Mean	62.83	66.10	64.44
SD	25.412	25.469	25.306
Median	61.00	65.85	64.90
Minimum	22.0	19.0	19.0
Maximum	148.3	111.0	148.3

Fonte: Extraído de referência 2

Variable	Placebo N = 35	Ivacaftor N = 34	Overall N = 69
BMI (kg/m²)			
N	35	34	69
Mean	23.066	24.480	23.762
SD	6.0204	6.2497	6.1306
Median	21.500	24.030	22.760
Minimum	13.64	14.37	13.64
Maximum	37.83	42.87	42.87
Height-for-age z-score (points)			
N	10	12	22
Mean	0.5605	-0.0691	0.2171
SD	0.55857	0.89620	0.81079
Median	0.6355	-0.3580	0.0640
Minimum	-0.435	-1.166	-1.166
Maximum	1.303	1.912	1.912
Weight-for-age z-score (points)			
N	10	12	22
Mean	0.1679	0.2105	0.1911
SD	0.81852	1.04420	0.92669
Median	0.4180	0.1490	0.2690
Minimum	-1.397	-1.239	-1.397
Maximum	1.457	2.233	2.233
BMI-for-age z-score (points)			
N	10	12	22
Mean	-0.1310	0.3483	0.1305
SD	0.99173	0.89548	0.94933
Median	0.1945	0.3340	0.2600
Minimum	-1.739	-0.780	-1.739
Maximum	1.305	1.831	1.831
Geographic Region, n (%)			
North America	30 (85.7)	24 (70.6)	54 (78.3)
Europe	5 (14.3)	10 (29.4)	15 (21.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Nos grupos controlo e ivacaftor, o cloro no suor mediano era 77,5 mmol/L e 70,5 mmol/L, e a percentagem média do FEV₁ previsto era 70,2% e 75,7%.

A história médica consistente com o diagnóstico de fibrose quística encontra-se na Tabela 8. Observaram-se diferenças significativas entre grupos de tratamento. Mais doentes no

grupo ivacaftor apresentavam história de asma (35,3% vs. 14,3%) e sinusite crônica (41,2% vs. 31,4%), e mais doentes no grupo controlo apresentavam hipersensibilidade a fármacos (34,3% vs. 17,6%), insuficiência pancreática (28,6% vs. 8,8%), pólipos nasais (20,0% vs. 14,7%), sinusite (17,1% vs. 8,8%), e alergia sazonal (20,0% vs. 5,9%).

Tabela 8: *história clínica de FQ*

Condition	Placebo N = 35 n (%)	Ivacaftor N = 34 n (%)	Overall N = 69 n (%)
Cystic fibrosis lung disease	35 (100.0)	34 (100.0)	69 (100.0)
Gastroesophageal reflux disease	16 (45.7)	11 (32.4)	27 (39.1)
Chronic sinusitis	11 (31.4)	14 (41.2)	25 (36.2)
Drug hypersensitivity	12 (34.3)	6 (17.6)	18 (26.1)
Asthma	5 (14.3)	12 (35.3)	17 (24.6)
Constipation	9 (25.7)	7 (20.6)	16 (23.2)
Pancreatic insufficiency	10 (28.6)	3 (8.8)	13 (18.8)
Nasal polyps	7 (20.0)	5 (14.7)	12 (17.4)
Osteopenia	7 (20.0)	4 (11.8)	11 (15.9)
Sinusitis	6 (17.1)	3 (8.8)	9 (13.0)
Seasonal allergy	7 (20.0)	2 (5.9)	9 (13.0)
Anxiety	6 (17.1)	2 (5.9)	8 (11.6)

Fonte: Extraído de referência 2

Nos grupos controlo e ivacaftor, estavam medicados com salbutamol 80,0% e 64,7%, com dornase alfa 65,7% e 61,8%, com fluticasona propionato 28,6% e 26,5%, e com budenosida formoterol fumarato 17,1% e 11,8%.

Estes dados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: *Medicação concomitante*

WHO Drug Dictionary Classification	Placebo N = 35 n (%)	Ivacaftor N = 34 n (%)	Overall N = 69 n (%)
Subjects with Any Concomitant Medication	35 (100.0)	34 (100.0)	69 (100.0)
Salbutamol	28 (80.0)	22 (64.7)	50 (72.5)
Dornase Alfa	23 (65.7)	21 (61.8)	44 (63.8)
Azithromycin	18 (51.4)	14 (41.2)	32 (46.4)
Multivitamins, Combinations	10 (28.6)	13 (38.2)	23 (33.3)
Fluticasone Propionate	10 (28.6)	9 (26.5)	19 (27.5)
Paracetamol	13 (37.1)	4 (11.8)	17 (24.6)
Tobramycin	9 (25.7)	7 (20.6)	16 (23.2)
Colecalciferol	7 (20.0)	7 (20.6)	14 (20.3)
Ibuprofen	5 (14.3)	9 (26.5)	14 (20.3)
Seretide	7 (20.0)	7 (20.6)	14 (20.3)
Omeprazole	9 (25.7)	4 (11.8)	13 (18.8)
Cetirizine Hydrochloride	9 (25.7)	3 (8.8)	12 (17.4)
Ciprofloxacin	5 (14.3)	7 (20.6)	12 (17.4)
Aztreonam Lysine	6 (17.1)	4 (11.8)	10 (14.5)
Budesonide w/Formoterol Fumarate	6 (17.1)	4 (11.8)	10 (14.5)
Colistin	6 (17.1)	1 (2.9)	7 (10.1)
Doxycycline	6 (17.1)	2 (5.9)	8 (11.6)
Levofloxacin	6 (17.1)	2 (5.9)	8 (11.6)
Pancreatin	7 (20.0)	1 (2.9)	8 (11.6)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Variação absoluta na percentagem do FEV₁ previsto

Na população FAS, a percentagem do FEV₁ previsto, no basal e no final, foi de 70,2% e 71,1% (variação, média dos mínimos quadrados 0,4611) no grupo controlo, e de 75,7% e 78,0% (variação, média dos mínimos quadrados 2,57) no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de tratamento de 2,1114 (IC95% -1,13 a 5,35; p= 0,1979).

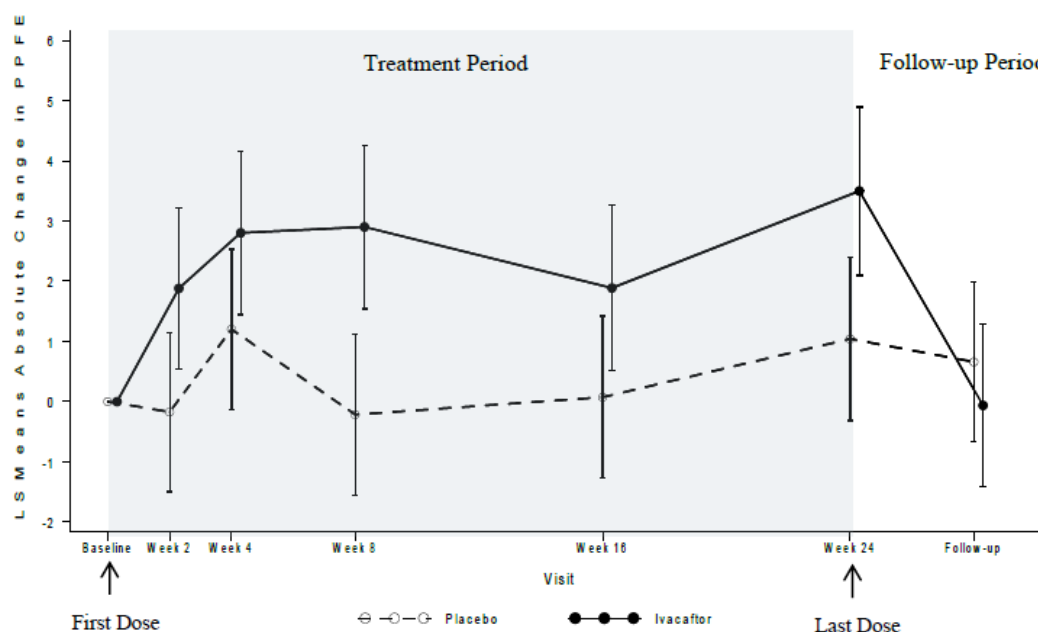
Incluindo apenas os doentes que fizeram 24 semanas de tratamento, a percentagem do FEV₁ previsto, no basal e no final, foi de 70,2% e 72,5% (variação, média dos mínimos quadrados 1,122) no grupo controlo, e de 75,7% e 79,5% (variação, média dos mínimos quadrados 3,62)

Kalydeco (Ivacaftor)

no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de tratamento de 2,4926 (IC95% -1,26 a 6,25; $p=0,1911$).

A evolução na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto ao longo do estudo pode ser observada na Figura 2.

Figura 2: *evolução na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto ao longo do estudo*



Fonte: Extraído de referência 2

Variação entre o basal e a semana 24 do cloro do suor

Na população FAS, a concentração de cloro no suor, no basal e no final, foi de 73,4 mmol/L e 71,3 mmol/L (variação, média dos mínimos quadrados -2,3078) no grupo controlo, e de 67,3 mmol/L e 42,6 mmol/L (variação, média dos mínimos quadrados -26,2771) no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de tratamento de -23,97 (IC95% -28,00 a -19,93; p nominal < 0,0001).

Variação entre o basal e a semana 24 no IMC

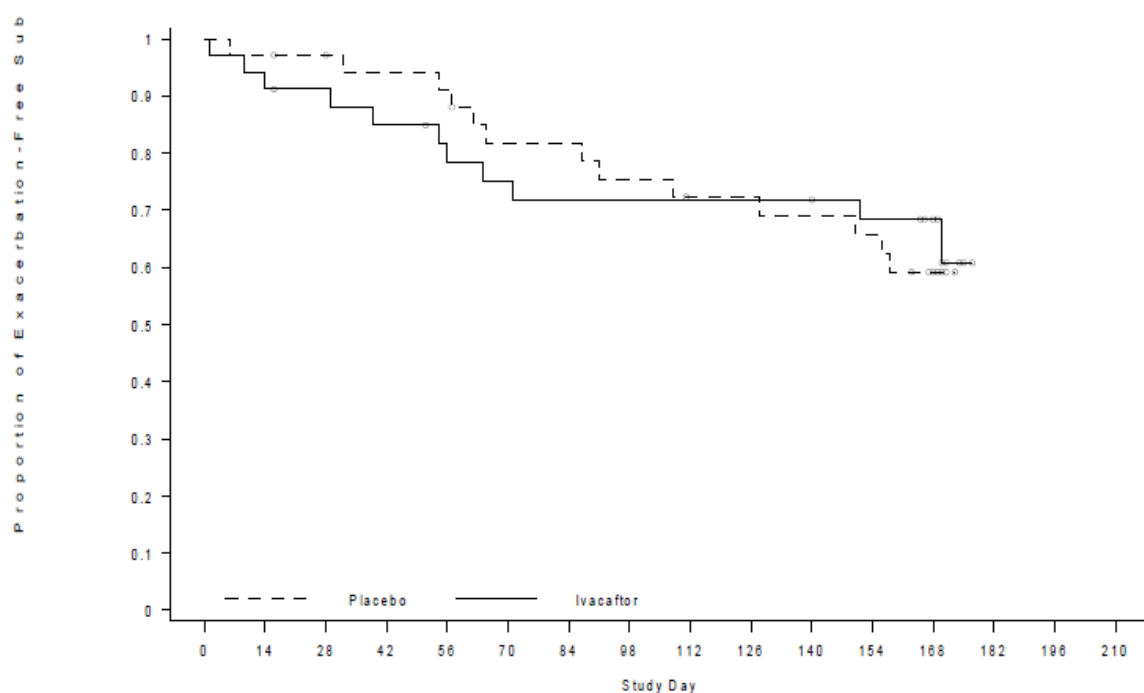
Na população FAS, o IMC, no basal e no final, foi de 23,1 e 23,7 kg/m² (variação, média dos mínimos quadrados 0,2284) no grupo controlo, e de 24,5 e 24,5 kg/m² (variação, média dos mínimos quadrados 0,4910) no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de tratamento de 0,2626 (IC95% -1,57 a 2,09; p nominal= 0,7780).

Tempo até à primeira exacerbação pulmonar

Não é reportado o tempo mediano até à primeira exacerbação pulmonar nos dois grupos de tratamento. A razão de riscos do tempo até à primeira exacerbação pulmonar foi de 0,928 (p nominal= 0,8556).

As curvas de Kaplan-Meier do tempo até à primeira exacerbação pulmonar encontram-se na Figura 3.

Figura 3: *Tempo até à primeira exacerbação pulmonar*



Fonte: Extraído de referência 2

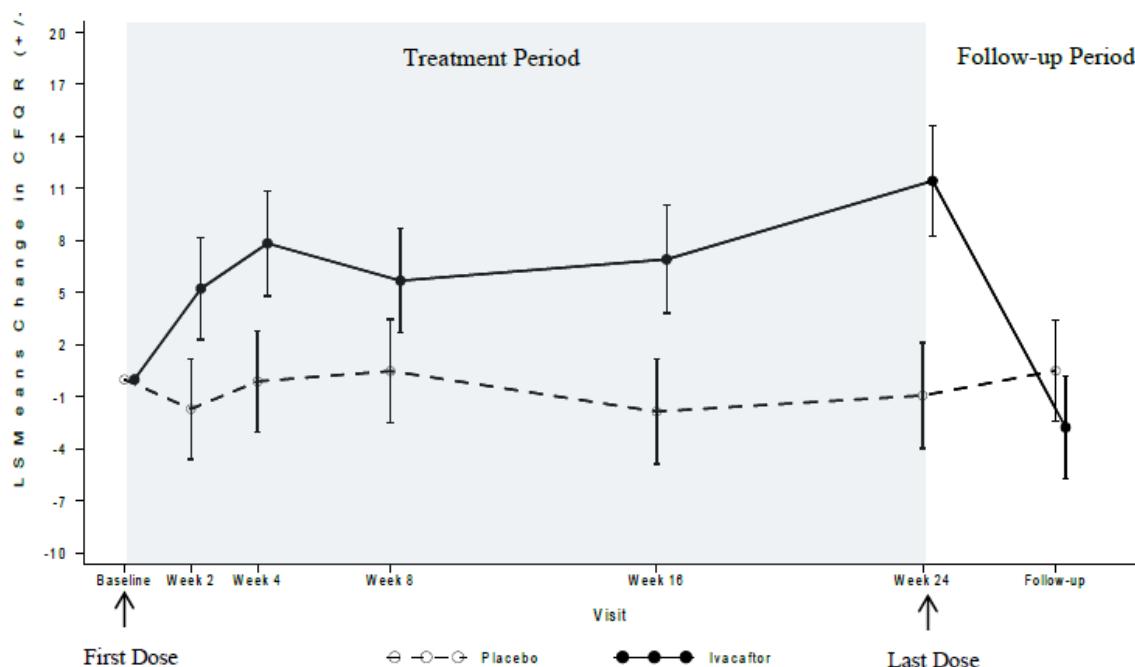
Pontuação do domínio respiratório do CFQ-R

Foram usadas 4 versões do questionário Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R). Em três das versões o doente era entrevistado ou a informação foi auto-reportada (crianças dos 6 aos 11 anos; crianças com 12 e 13 anos; e adolescentes e adultos), e numa versão foram os pais ou os cuidadores que responderam ao questionário. Os dados reportados excluíram os questionários respondidos por pais ou cuidadores, tendo incluído 34/36 (94,4%) doentes no grupo controlo, e 33/34 doentes (97,1%) no grupo ivacaftor.

A pontuação do domínio respiratório do CFQ-R, no basal e no final, foi de 66,4 e 67,5 (variação, média dos mínimos quadrados -0,8289) no grupo controlo, e de 75,3 e 80,7 (variação, média dos mínimos quadrados 7,5585) no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de tratamento de 8,4 (IC95% 2,1a 14,6; p nominal= 0,0091). Esta variação é superior à diferença mínima clinicamente importante que é de 4 pontos em doentes com doença estável.

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: Pontuação do domínio respiratório do CFQ-R ao longo do estudo



Fonte: Extraído de referência 2

Exacerbações pulmonares

Na população FAS, foram observadas exacerbações pulmonares em 13/35 doentes (37,1%) no grupo controlo (17 exacerbações; taxa de eventos 0,295), e 11/34 doentes (32,3%) no grupo ivacaftor (13 exacerbações; taxa de eventos 0,249), com uma razão de taxas de 0,843 (IC95% 0,409 a 1,737; p nominal= 0,6432).

Estes dados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: *Taxa de exacerbações pulmonares*

Event Type	Statistics	Placebo N = 35	Ivacaftor N = 34	Rate Ratio (95% CI)	P value ^a
	Total Number of Days on Study	5485	5182	--	--
All Pulmonary Exacerbations ^b	Number of Subjects with Events	13	11	--	--
	Number of Events (Event Rate)	17 (0.295)	13 (0.249)	0.843 (0.409, 1.737)	0.6432
Requiring Hospitalization	Number of Subjects with Events	6	2	--	--
	Number of Events	7	2	--	0.2595
Requiring IV antibiotic therapy	Number of Subjects with Events	6	2	--	--
	Number of Events	8	2	--	0.2595

Fonte: Extraído de referência 2

Pontuação do domínio não respiratório do CFQ-R

Foram usadas 4 versões do questionário Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R). Em três das versões o doente era entrevistado ou a informação foi auto-reportada (crianças dos 6 aos 11 anos; crianças com 12 e 13 anos; e adolescentes e adultos), e numa versão foram os pais ou os cuidadores que responderam ao questionário. Os dados reportados excluíram os questionários respondidos por pais ou cuidadores, tendo incluído 34/36 (94,4%) doentes no grupo controlo, e 33/34 doentes (97,1%) no grupo ivacaftor.

O TAIM reporta os resultados da variação da pontuação do domínio não respiratório do CFQ-R, que são apresentados na Tabela 11. Trata-se de resultados exploratórios que não estão controlados para um erro de tipo I, pelo que não são informativos para a tomada de decisão.

Tabela 11: Pontuação do domínio não respiratório do CFQ-R

Domain	Treatment Group	Absolute Change From Baseline ^a		Treatment Effect (Ivacaftor vs Placebo)	
		N	LS Mean	Difference (95% CI)	P value
Physical	Placebo	34	-1.1448	6.7224	0.0885
	Ivacaftor	33	5.5776	(-1.0433, 14.4881)	
Emotion	Placebo	34	-1.3006	5.4440	0.0048
	Ivacaftor	33	4.1434	(1.7232, 9.1649)	
Social	Placebo	34	-0.7188	7.1716	0.0063
	Ivacaftor	33	6.4529	(2.1042, 12.2390)	
Body Image	Placebo	34	0.1265	-0.4051	0.8615
	Ivacaftor	33	-0.2787	(-5.0262, 4.2159)	
Eating	Placebo	34	-1.0431	4.6528	0.0411
	Ivacaftor	33	3.6097	(0.1939, 9.1117)	
Treatment Burden	Placebo	34	5.8691	-2.8084	0.3289
	Ivacaftor	33	3.0607	(-8.5178, 2.9010)	
Digestion	Placebo	34	-2.4274	2.5616	0.2431
	Ivacaftor	32	0.1342	(-1.7858, 6.9089)	

Fonte: Extraído de referência 2

Variação da altura

Na população FAS, a altura média, no basal e no final, foi de 161,8 (n= 35) e 147,4 cm (n= 8) no grupo controlo, e de 160,6 (n= 34) e 147,0 cm (N=10) no grupo ivacaftor. Estes dados não são credíveis por falta de dados na avaliação final.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 35/35 doentes (100%) no grupo controlo, e em 32/34 doentes (94,1%) no grupo ivacaftor.

Observaram-se eventos adversos graves em 6/35 doentes (17,1%) no grupo controlo, e em 4/34 doentes (11,8%) no grupo ivacaftor.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 2/35 doentes (5,7%) no grupo controlo, e em 1/34 doentes (2,9%) no grupo ivacaftor.

Morreram por eventos adversos 0/35 doentes (0%) no grupo controlo, e em 0/34 doentes (0%) no grupo ivacaftor.

Eventos adversos mais frequentes no grupo ivacaftor foram tosse (29,4% vs. 25,7%), expetoração aumentada (14,7% vs. 11,4%), congestão nasal (14,7% vs. 5,7%), dor na orofaringe (14,7% vs. 5,7%), sibilos (11,8% vs. 2,9%), diarreia (14,7% vs. 11,4%), dor abdominal (11,8% vs. 0%), e cefaleias (17,6% vs. 14,3%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12: Eventos adversos mais frequentes

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 35) n (%)	Ivacaftor (N = 34) n (%)
Subjects with any AEs	35 (100.0)	32 (94.1)
Infections and infestations	24 (68.6)	21 (61.8)
Infective pulmonary exacerbation of CF	14 (40.0)	13 (38.2)
Upper respiratory tract infection	5 (14.3)	3 (8.8)
Sinusitis	5 (14.3)	2 (5.9)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	19 (54.3)	18 (52.9)
Cough	9 (25.7)	10 (29.4)
Sputum increased	4 (11.4)	5 (14.7)
Nasal congestion	2 (5.7)	5 (14.7)
Oropharyngeal pain	2 (5.7)	5 (14.7)
Wheezing	1 (2.9)	4 (11.8)
Haemoptysis	6 (17.1)	0
Gastrointestinal disorders	13 (37.1)	13 (38.2)
Diarrhoea	4 (11.4)	5 (14.7)
Abdominal pain	0	4 (11.8)
Vomiting	4 (11.4)	3 (8.8)
General disorders and administration site conditions	11 (31.4)	7 (20.6)
Pyrexia	6 (17.1)	2 (5.9)
Nervous system disorders	9 (25.7)	6 (17.6)
Headache	5 (14.3)	6 (17.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (22.9)	2 (5.9)
Arthralgia	4 (11.4)	0

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ivacaftor foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, ivacaftor sugeriu benefício adicional em relação a melhores cuidados de suporte em termos de qualidade de vida (avaliada pelo domínio respiratório do questionário CFQ-R), e não demonstrou benefício adicional em termos de mortalidade global, hospitalizações, exacerbações pulmonares, evolução estado-ponderal, sintomas de FQ, consumo de medicamentos para a doença pulmonar, ou alteração do FEV₁ previsto ou outros parâmetros espirométricos.

Mortalidade global

O estudo submetido não tinha poder estatístico para avaliar mortalidade. Não foram observadas mortes durante o período do estudo, pelo que não foi possível comparar a mortalidade global entre os grupos em comparação. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte, em relação à mortalidade global.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida foi avaliada pelo domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questinnaire-Revised* (CFQ-R), mas foi uma medida meramente exploratória (medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade). Ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questinnaire-Revised* (CFQ-R DR). A pontuação do domínio respiratório do CFQ-R, no basal e no final, foi de 66,4 e 67,5 (variação, média dos mínimos quadrados -0,8289) no grupo controlo, e de 75,3 e 80,7 (variação, média dos mínimos quadrados 7,5585) no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de

tratamento de 8,4 (IC95% 2,1a 14,6; p nominal= 0,0091). Esta variação é superior à diferença mínima clinicamente importante que é de 4 pontos em doentes com doença estável. Assim, existe sugestão de benefício adicional de ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte, em relação à qualidade de vida.

Hospitalização

Não foram submetidos dados credíveis de hospitalização. O TAIM reporta o número de casos de exacerbação pulmonar que levaram a hospitalização. Trata-se de uma análise exploratória, que incluiu um pequeno número de eventos, em que a diferença entre grupos de tratamento não teve significado estatístico (p= 0,2595).

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte, em relação à necessidade de hospitalização.

Número de exacerbações pulmonares

O TAIM reporta o número de casos de exacerbação pulmonar. Trata-se de uma análise exploratória (medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade), em que a diferença entre grupos de tratamento não teve significado estatístico.

Na população FAS, foram observadas exacerbações pulmonares em 13/35 doentes (37,1%) no grupo controlo (17 exacerbações; taxa de eventos 0,295), e 11/34 doentes (32,3%) no grupo ivacaftor (13 exacerbações; taxa de eventos 0,249), com uma razão de taxas de 0,843 (IC95% 0,409 a 1,737; p nominal= 0,6432).

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte, em relação a número de exacerbações pulmonares.

Sintomas (por exemplo dispneia) e sinais respiratórios

Este parâmetro não foi reportado, pelo que não foi possível avaliar como é que ivacaftor se compara com melhor terapêutica de suporte, em relação a sintomas e sinais respiratórios.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte, em relação a sintomas e sinais respiratórios.

Variação absoluta da percentagem do FEV₁ previsto

O ivacaftor, em comparação com melhores cuidados de suporte, não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à variação absoluta da percentagem do FEV₁ previsto.

Na população FAS, a percentagem do FEV₁ previsto, no basal e no final, foi de 70,2% e 71,1% (variação, média dos mínimos quadrados 0,4611) no grupo controlo, e de 75,7% e 78,0% (variação, média dos mínimos quadrados 2,57) no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de tratamento de 2,1114 (IC95% -1,13 a 5,35; p= 0,1979).

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte, em relação à variação absoluta da percentagem do FEV₁ previsto.

Progressão estado-ponderal

Dados da evolução estado-ponderal são difíceis de valorizar num estudo com 24 semanas de duração. Acresce que a maioria dos doentes (cerca de 72%) tinham 18 ou mais anos, população em que esta medida de resultado não é apropriada.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte, em relação à evolução da progressão estado-ponderal.

Consumo de medicamentos para doença pulmonar

Não existem dados sobre a evolução no consumo de medicamentos para a doença pulmonar (broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica), pelo que não foi possível comparar os grupos em comparação.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte, em relação ao consumo de medicamentos para doença pulmonar.

Eventos adversos

Ivacaftor apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos em 35/35 doentes (100%) no grupo controlo, e em 32/34 doentes (94,1%) no grupo ivacaftor.

Eventos adversos graves

Ivacaftor apresentou uma incidência de eventos adversos graves semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 6/35 doentes (17,1%) no grupo controlo, e em 4/34 doentes (11,8%) no grupo ivacaftor.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Ivacaftor apresentou um número de descontinuações de tratamento por eventos adversos semelhante ao controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 2/35 doentes (5,7%) no grupo controlo, e em 1/34 doentes (2,9%) no grupo ivacaftor.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado (Tabela 13).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 13 - Avaliação da certeza de resultados (estudo VX11-770-110)

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	baixa	1
Hospitalizações	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Exacerbações pulmonares	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	Não*	Não**	NA	baixa	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	Não*	Sim	NA	baixa	1
Progressão estado ponderal	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Alteração do FEV1 previsto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	baixa	1
Outros parâmetros espirométricos, como a capacidade vital	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Eventos adversos globais	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	Não*	Não**	NA	baixa	1
Reações adversas graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	Não*	Não**	NA	baixa	1
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	Não*	Não**	NA	baixa	1
Morte por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	Não*	Não**	NA	baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão
* Comparador não corresponde ao comparador de interesse; população não corresponde à população de interesse; **Intervalo de confiança 95% inclui o valor nulo/nº eventos inferior a TOI; ***análise não ajustada para multiplicidade

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de ivacaftor para *tratamento de doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 18 anos que têm uma mutação R117H no gene CFTR; e doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.*

Na população de doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (subpopulação 2), o TAIM submeteu um único estudo (VX15-770-124). O estudo VX15-770-124 foi um estudo de braço único, aberto, de fase 3, que incluiu doentes com menos de 24 meses de idade, com fibrose quística com pelo menos um alelo com mutações de regulação (classe III) no gene CFTR, que receberam ivacaftor de acordo com as doses aprovadas no RCM. O estudo teve duas partes: a parte A foi desenhada para avaliar a segurança e a farmacocinética da administração de doses múltiplas de ivacaftor ao longo de 4 dias, e para avaliar as doses a utilizar na Parte B. A Parte B foi desenhada para avaliar segurança e eficácia de ivacaftor ao longo de 24 semanas. Os doentes incluídos apresentavam uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. O TAIM reporta os resultados da coorte 7, que incluiu 6 crianças com idades entre os 4 e os 6 meses. Trata-se de um estudo de braço único, que não é adequada para avaliar o benefício adicional de ivacaftor em relação a melhor terapêutica de suporte, não sendo informativo para a tomada de decisão. Assim, não foi possível comparar ivacaftor com melhor terapêutica de suporte na subpopulação 2.

Os critérios de avaliação na subpopulação 1, definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ivacaftor numa única população (doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 18 anos que têm uma mutação R117H no gene CFTR), em que a intervenção era ivacaftor, e o comparador era melhor terapêutica de suporte.

O TAIM submeteu um único estudo (VX11-770-110). O estudo VX11-770-110³, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 27 centros dos EUA e Europa, que incluiu 70 doentes com 6 ou mais anos, com fibrose quística com pelo menos um alelo com mutação R117H no gene CFTR, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, ivacaftor, por via oral, na

dose de 150 mg duas vezes por dia (n= 34), ou placebo (n= 36), e avaliou a variação absoluta na percentagem do FEV₁ previsto, entre o basal e a semana 24.

O estudo incluiu doentes com mais de 6 anos, com o diagnóstico de fibrose quística confirmado, definida como um valor de cloro no suor igual ou superior a 60 mmol/L ou presença de duas mutações causando fibrose quística, e doença sino-pulmonar crónica. Os doentes tinham de ter pelo menos um alelo com mutação R117H no gene CFTR, uma percentagem do FEV₁ previsto normal para a idade, sexo, e altura (40% a 105% inclusive para doentes com idades entre os 6 e os 11 anos; 40% a 90% inclusive para doentes com 12 ou mais anos), e um peso mínimo de 15 quilos. Foram excluídos os doentes com mutações de regulação (classe III) no gene CFTR (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, G970R ou S549R); com infeção respiratória superior ou inferior, exacerbação pulmonar, ou alteração no tratamento (incluindo antibióticos) para doença pulmonar nas últimas 4 semanas; hemoglobina inferior a 10 g/dL; disfunção hepática com transaminases superiores a três vezes o limite superior do normal; ou com filtrado glomerular igual ou inferior a 30 mL/min/1,73 m² (MDRD) nos doentes adultos, ou inferior ou igual a 45 mL/min/1,73 m² (Counahan-Barratt) nas crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos.

Os doentes tinham uma mediana de 32 anos, 56,5% eram do sexo feminino, 100% de raça branca. Os doentes do grupo controlo apresentavam uma idade mediana mais alta (37 vs. 30), e um peso mediano mais baixo (61,0 vs. 65.9 Kg).

Observaram-se diferenças significativas na história médica de fibrose quística entre grupos de tratamento. Mais doentes no grupo ivacaftor apresentavam história de asma (35,3% vs. 14,3%) e sinusite crónica (41,2% vs. 31,4%), e mais doentes no grupo controlo apresentavam hipersensibilidade a fármacos (34,3% vs. 17,6%), insuficiência pancreática (28,6% vs. 8,8%), pólipos nasais (20,0% vs. 14,7%), sinusite (17,1% vs. 8,8%), e alergia sazonal (20,0% vs. 5,9%).

Em termos de eficácia comparativa, ivacaftor sugeriu benefício adicional em relação a melhores cuidados de suporte em termos de qualidade de vida (avaliada pelo domínio respiratório do questionário CFQ-R), e não demonstrou benefício adicional em termos de mortalidade global, hospitalizações, exacerbações pulmonares, evolução estado-ponderal, sintomas de FQ, consumo de medicamentos para a doença pulmonar, ou alteração do FEV₁ previsto ou outros parâmetros espirométricos.

Em relação a **mortalidade global**, o estudo submetido não tinha poder estatístico para avaliar mortalidade. Não foram observadas mortes durante o período do estudo, pelo que não foi possível comparar a mortalidade global entre os grupos em comparação.

A **qualidade de vida** foi avaliada pelo domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), mas foi uma medida meramente exploratória (medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade). Ivacaftor em comparação com melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR). A pontuação do domínio respiratório do CFQ-R, no basal e no final, foi de 66,4 e 67,5 (variação, média dos mínimos quadrados -0,8289) no grupo controlo, e de 75,3 e 80,7 (variação, média dos mínimos quadrados 7,5585) no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de tratamento de 8,4 (IC95% 2,1a 14,6; p nominal= 0,0091). Esta variação é superior à diferença mínima clinicamente importante que é de 4 pontos em doentes com doença estável.

Não foram submetidos dados credíveis de **hospitalização**. O TAIM reporta o número de casos de exacerbação pulmonar que levaram a hospitalização. Trata-se de uma análise exploratória, que incluiu um pequeno número de eventos, em que a diferença entre grupos de tratamento não teve significado estatístico (p= 0,2595).

O TAIM reporta o número de casos de **exacerbação pulmonar**. Trata-se de uma análise exploratória (medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade), em que a diferença entre grupos de tratamento não teve significado estatístico. Na população FAS, foram observadas exacerbações pulmonares em 13/35 doentes (37,1%) no grupo controlo (17 exacerbações; taxa de eventos 0,295), e 11/34 doentes (32,3%) no grupo ivacaftor (13 exacerbações; taxa de eventos 0,249), com uma razão de taxas de 0,843 (IC95% 0,409 a 1,737; p nominal= 0,6432).

O ivacaftor, em comparação com melhores cuidados de suporte, não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à variação absoluta da **percentagem do FEV1 previsto**. Na população FAS, a percentagem do FEV₁ previsto, no basal e no final, foi de 70,2% e 71,1% (variação, média dos mínimos quadrados 0,4611) no grupo controlo, e de 75,7% e 78,0% (variação, média dos mínimos quadrados 2,57) no grupo ivacaftor, com uma diferença entre grupos de tratamento de 2,1114 (IC95% -1,13 a 5,35; p= 0,1979).

Dados da **evolução estado-ponderal** são difíceis de valorizar num estudo com 24 semanas de duração. Acresce que a maioria dos doentes (cerca de 72%) tinham 18 ou mais anos, população em que esta medida de resultado não é apropriada.

O estudo VX11-770-110 apresenta limitações importantes.

A matriz de avaliação previa que a intervenção era ivacaftor, e o comparador melhores cuidados de suporte. Nos grupos controlo e ivacaftor, estavam medicados com salbutamol 80,0% e 64,7%, com dornase alfa 65,7% e 61,8%, com fluticasona propionato 28,6% e 26,5%, e com budenosida formoterol fumarato 17,1% e 11,8%. Este perfil não coincide com melhores cuidados de suporte tal como é praticado em Portugal. Assim, o comparador do estudo não corresponde ao comparador de interesse. Adicionalmente, a população da indicação em avaliação são doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 18 anos. Contudo, 72,5% dos doentes incluídos no estudo VX11-770-110 tinham 18 ou mais anos, e apenas 24,6% (= 17 doentes) tinham idades entre 6 e 11 anos, e 2,9% (= 2 doentes) tinham idades entre 12 e 17 anos. Consequentemente, a população incluída no estudo era pouco representativa de uma população pediátrica. Assim, os resultados do estudo VX11-770-110 foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de ivacaftor para *tratamento de doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 18 anos que têm uma mutação R117H no gene CFTR (subpopulação 1); e doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (subpopulação 2).*

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ivacaftor em relação a melhores cuidados de suporte, tanto na subpopulação 1, como na subpopulação 2. Recomenda-se que ivacaftor não seja financiado nestas indicações.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo (VX11-770-110) aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 27 centros dos EUA e Europa, que incluiu 70 doentes com 6 ou mais anos, com fibrose quística com pelo menos um alelo com mutação R117H no gene CFTR, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem, ivacaftor, por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia (n= 34), ou placebo (n= 36), e avaliou a variação absoluta na percentagem do FEV1 previsto, entre o basal e a semana 24, sugeriu benefício adicional de ivacaftor em relação a melhores cuidados de suporte em termos de qualidade de vida (avaliada pelo domínio respiratório do questionário CFQ-R), e não demonstrou benefício adicional em termos de mortalidade global, hospitalizações, exacerbações pulmonares, evolução estado-ponderal, sintomas de FQ, consumo de medicamentos para a doença pulmonar, ou alteração do FEV1 previsto ou outros parâmetros espirométricos. O estudo VX11-770-110 apresenta limitações importantes. A matriz de avaliação previa que a intervenção era ivacaftor, e o comparador melhores cuidados de suporte. Nos grupos controlo e ivacaftor, estavam medicados com salbutamol 80,0% e 64,7%, com dornase alfa 65,7% e 61,8%, com fluticasona propionato 28,6% e 26,5%, e com budenosida formoterol fumarato 17,1% e 11,8%. Este perfil não coincide com melhores cuidados de suporte tal como é praticado em Portugal. Assim, o comparador do estudo não corresponde ao comparador de interesse. Adicionalmente, a população da indicação em avaliação são doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 18 anos. Contudo, 72,5% dos doentes incluídos no estudo VX11-770-110 tinham 18 ou mais anos, e apenas 24,6% (= 17 doentes) tinham idades entre 6 e 11 anos, e 2,9% (= 2 doentes) tinham idades entre 12 e 17 anos. Assim, a população incluída no estudo era pouco representativa de uma população pediátrica. Consequentemente, os resultados do estudo VX11-770-110 foram considerados pouco informativos para a tomada de decisão.

- Na população de doentes com fibrose quística com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (subpopulação 2), o TAIM submeteu um único estudo (VX15-770-124). O estudo VX15-770-124 foi um estudo de braço único, aberto, de fase 3, que incluiu doentes com menos de 24 meses de idade, com fibrose quística com pelo menos um alelo com mutações de regulação (classe III) no gene CFTR, que receberam ivacaftor de acordo com as doses aprovadas no RCM. O estudo

teve duas partes: a parte A foi desenhada para avaliar a segurança e a farmacocinética da administração de doses múltiplas de ivacaftor ao longo de 4 dias, e para avaliar as doses a utilizar na Parte B. A Parte B foi desenhada para avaliar segurança e eficácia de ivacaftor ao longo de 24 semanas. Os doentes incluídos apresentavam uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. O TAIM reporta os resultados da coorte 7, que incluiu 6 crianças com idades entre os 4 e os 6 meses. Trata-se de um estudo de braço único, que não é adequado para avaliar o benefício adicional de ivacaftor em relação a melhor terapêutica de suporte na população de interesse, não sendo informativo para a tomada de decisão.

10. Avaliação económica

Não aplicável (foi solicitada a desistência antes desta fase do processo).

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de ivacaftor para *tratamento de doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 18 anos que têm uma mutação R117H no gene CFTR (subpopulação 1); e doentes com FQ com idades entre os 4 meses e os 2 anos que têm uma das seguintes mutações de regulação (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (subpopulação 2).*

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ivacaftor em relação a melhores cuidados de suporte, tanto na subpopulação 1, como na subpopulação 2. Recomenda-se que ivacaftor não seja financiado nestas indicações.

Após a conclusão da fase de avaliação farmacoterapêutica, o titular de autorização de mercado solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

12. Referências bibliográficas

- Clinical Study Report: Protocolo VX11-770-110. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the R117H-CFTR mutation. Version 1.0. 26 March 2014