

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KAFTRIO (ELEXACAFITOR-TEZACAFITOR-IVACAFITOR) + KALYDECO (IVACAFITOR)

Regime de associação para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR).

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

21/02/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 07/02/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor + ivacaftor

Nome do medicamento: Kaftrio + Kalydeco

Apresentação(ões):

- Kaftrio – 56 comprimidos revestidos por película, doseados a 75 mg + 50 mg + 100 mg, n.º registo 5799929;
- Kalydeco - 28 comprimidos revestidos por película, doseados a 150 mg, n.º registo 5762521;

Titular da AIM: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Regime de associação para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kaftrio (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor), em associação com Kalydeco (ivacaftor), foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, na seguinte indicação terapêutica:

Kaftrio é indicado num regime de associação com ivacaftor 150 mg comprimidos para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR).

Face a tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, o medicamento foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

[Para a população de doentes que são homozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR) ou heterozigóticos para a F508del no gene CFTR com uma mutação mínima da função (MF) (em regime de associação com ivacaftor 150 mg comprimidos), o medicamento encontra-se financiado desde 21/07/2021.]

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Não aplicável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

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.

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. Dessa população, 48% eram homozigotos (Pereira et al., 2013). Os doentes homozigóticos F508del não produzem praticamente nenhuma proteína CFTR funcional na superfície epitelial. Assim, a mutação F508del, a mais frequente, é uma mutação muito complexa que resulta na produção de proteína defeituosa que, por sua vez, é retida no retículo endoplasmático e não na superfície celular. A pequena quantidade de proteína defeituosa que atinge a superfície celular tem uma abertura de canal defeituosa, isto é, não funciona adequadamente e é muito rapidamente removida da superfície da célula.

Assim, os doentes homozigóticos F508del apresentam a forma mais grave da doença, caracterizada por deterioração precoce da função pulmonar, infeções pulmonares recorrentes, deterioração do estado nutricional e insuficiência pancreática precoce (Munck, 2013).

A 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 (infeções 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

A proteína CFTR está presente na superfície de células epiteliais de vários órgãos. A mutação F508del afeta a proteína CFTR causando principalmente um defeito no processamento e tráfego celulares que reduz a quantidade de CFTR na superfície celular, havendo, assim, uma probabilidade baixa de abertura do canal (defeito de regulação do canal).

O elexacaftor e o tezacaftor são corretores da CFTR que se ligam a locais diferentes na proteína CFTR e têm um efeito aditivo na facilitação do processamento celular, assim como do tráfego da F508del-CFTR para aumentar a quantidade de proteína CFTR que chega à superfície celular em comparação com qualquer uma das moléculas isoladamente. O ivacaftor potencia a probabilidade de abertura do canal (ou regulação) da proteína CFTR na superfície celular. O efeito de associação do elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor consiste num aumento da quantidade e função da F508del-CFTR na superfície celular, resultando num aumento da atividade da CFTR conforme medida pelo transporte de cloreto mediado pela CFTR. No que diz respeito à variante MF-CFTR, não é claro se, e em que medida é que, a associação do elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor aumenta também a quantidade de variante MF-CFTR mutada na superfície celular e potencia a sua probabilidade de abertura do canal (ou regulação).

Os restantes moduladores da CFTR aprovados são o Orkambi (lumacaftor + ivacaftor), para o tratamento de doentes a partir dos 2 anos com fibrose quística homozigóticos para a mutação F508del; o Symkevi (tezacaftor + ivacaftor), em associação com ivacaftor, para doentes a partir dos 12 anos homozigóticos para a mutação F508del para a mutação F508del e o Kalydeco (ivacaftor) aprovado para doentes com 6 ou mais anos de idade e com um peso igual ou superior a 25 kg, que têm uma das seguintes mutações de regulação de canal (classe III) no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R e doentes com idade igual ou superior a 18 anos com uma mutação R117H no gene CFTR.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que têm pelo menos uma mutação no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose quística (CFTR)*	elexacaftor- tezacaftor-ivacaftor + ivacaftor	Melhor terapêutica de suporte

*Exclui-se a população de doentes homozigóticos para a mutação F508del e os doentes heterozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR e que têm uma mutação de função mínima (MF) por ter sido já alvo de avaliação prévia.

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada é dois comprimidos (cada um contendo ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg) tomados de manhã e um comprimido de ivacaftor 150 mg tomado à noite, com um intervalo aproximado de 12 horas
	Medicamento comparador	NA
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	-
	Medicamento comparador	-

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

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade global	9	crítico
Qualidade de vida relacionada com a saúde	9	crítico
Hospitalização	8	crítico
Exacerbações pulmonares	8	crítico
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	7	crítico
Alteração do FEV1 previsto	6	importante
Outros parâmetros espirométricos (por exemplo, alteração da capacidade vital)	6	importante
Alteração do índice de massa corporal	5	importante
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica	4	importante
Eventos adversos graves	8	crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	crítico
Nº de eventos adversos	5	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O requerente submeteu um estudo na população heterozigótica, comparando ELX/TEZ/IVA com TEZ/IVA (VX18-445-104).

A matriz de avaliação previa a comparação de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, com melhores cuidados de suporte. No entanto, o estudo submetido (VX18-445-104) usou como comparador tezacaftor-ivacaftor. Considerou-se que a utilização deste comparador, em comparação com a utilização do comparador selecionado (melhores cuidados de suporte), não favorecia elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, tendo sido considerado aceitável utilizar os resultados deste estudo para avaliar a comparação de interesse.

Por esse motivo o estudo VX17-445-104 foi considerado relevante para a presente avaliação.

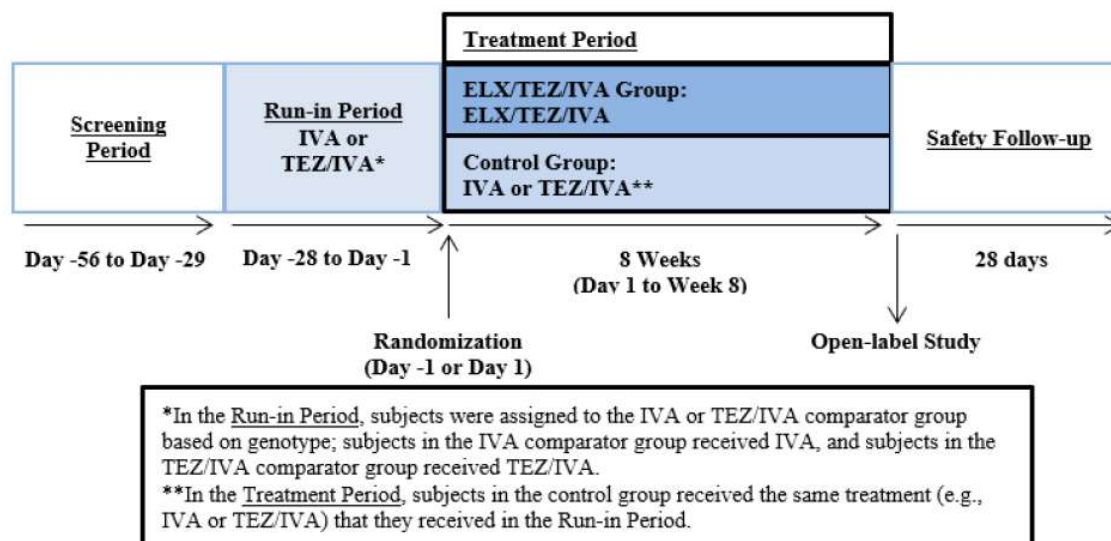
Estudo VX18-445-104²

Desenho de estudo

O estudo VX18-445-104² foi um estudo multicêntrico, com 8 semanas de duração, que teve lugar em 96 centros da Austrália, Canadá, EUA e Europa (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 258 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem elexacaftor 200 mg uma vez por dia, tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n= 132), ou controlo [n= 126] (tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia ou ivacaftor 150 mg duas vezes por dia, mantendo o mesmo tratamento do período de *run-in*), e avaliou o efeito do tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 8, da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1). No período de *run-in*, os doentes eram alocados a IVA ou TEZ/IVA de acordo com o genótipo, e os doentes aleatorizados para o grupo controlo mantinham o mesmo tratamento durante o período em dupla ocultação.

O desenho do estudo pode ser observado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo VX18-445-104*



Fonte: Extraído de referência 2

Crítérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 12 ou mais anos, com diagnóstico confirmado de fibrose quística feito pelo investigador, ser heterozigotos para a mutação F508del com mutação de bloqueio ou de função residual (genótipo F/G e F/RF) numa região geográfica em que o genótipo e a idade estejam aprovados para tratamento com ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor, apresentarem uma percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (ppFEV1) entre 40 e 90%, e apresentarem fibrose quística estável.

Foram excluídos os doentes com situações clínicas que, na opinião do investigador, poderiam confundir os resultados do estudo ou em que a administração dos medicamentos de estudo pudessem colocar um risco adicional para os participantes.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, a uma de três intervenções (ver Figura 1).

Os braços a que os doentes estavam alocados estavam ocultos para doentes (e os seus pais/cuidadores/companheiros), investigadores, monitores, e outros elementos da equipa de estudo, assim como para o promotor. Nenhum destes elementos teve acesso durante o estudo aos resultados da espirometria ou resultados do cloro do suor.

A aleatorização foi feita através de um sistema centralizado de resposta-voz interativo, e foi estratificada de acordo com o grupo comparador (IVA vs TEZ/IVA), percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo ($<70\%$ vs $\geq 70\%$), e cloro no suor (<30 mmol/L vs ≥ 30 mmol/L).

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, a uma de três intervenções.

Os doentes foram alocados para receberem de manhã um comprimido com uma combinação de dose fixa de elexacaftor 200 mg, tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg, e um comprimido de ivacaftor 150 mg à noite ou controlo [n= 126] (tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia ou ivacaftor 150 mg duas vezes por dia, mantendo o mesmo tratamento do período de *run-in*). No período de *run-in*, os doentes eram alocados a IVA ou TEZ/IVA de acordo com o genótipo, e os doentes aleatorizados para o grupo controlo mantinham o mesmo tratamento durante o período em dupla ocultação.

Durante o período em dupla ocultação os doentes tiveram quatro visitas (dias 1 e 15, e semanas 4 e 8, 12). Em todas as visitas, foram realizadas espirometrias, foi medida a concentração de cloro no suor, e foi aplicado o questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*. Neste questionário as pontuações variam entre 0 e 100, com as pontuações mais altas indicando melhor qualidade de vida.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária de eficácia foi a variação média absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, entre o basal e a semana 8, no grupo elexacaftor. A análise primária foi efetuada usando o modelo de efeitos-mistos para medidas repetidas, usando como variável dependente a variação média absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, entre o basal e a semana 8 (utilizando os dados das visitas das semanas 4 e 8). O modelo incluiu o tratamento, visita, e interação tratamento-visita como efeitos fixos; e o cloro do suor, percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, e grupo comparador (TEZ/IVA vs IVA) como covariáveis. As espirometrias utilizadas para a análise primária podiam ser realizadas no domicílio pelo doente, devido à pandemia de coronavírus.

As medidas de efeito secundárias incluíram a variação absoluta do cloro no suor entre o basal e a semana 8, no grupo elexacaftor; a variação média absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, entre o basal e a semana 8, entre grupos de tratamento, e a variação absoluta do cloro no suor entre o basal e a semana 8, entre grupos de tratamento.

Análise estatística

Foi estimado que seriam necessários 125 doentes no grupo elexacaftor, para detetar com um poder de 99% uma diferença de 3% na variação absoluta, entre o basal e a semana 8, na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, assumindo um desvio padrão de 7%, a um nível de alfa (bilateral) de 0,05.

Foi utilizado um procedimento hierárquico de testes para controlar o erro de tipo I em 0,05. Para que um teste fosse considerado estatisticamente significativo na hierarquia de testes, todos os testes anteriores tinham de ser estatisticamente significativos a um nível de significância de 0,05. A hierarquia de testes foi a seguinte: 1. variação absoluta do cloro no suor entre o basal e a semana 8, no grupo elexacaftor; 2. variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre o início de tratamento e a semana 8, entre grupos de tratamento; 3. variação absoluta do cloro no suor entre o basal e a semana 8, entre grupos de tratamento.

Os dados em falta não foram imputados.

As análises de eficácia e de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Resultados

Fluxo de doentes

Dos 271 doentes aleatorizados, 258 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, e constituíram a população de eficácia. Destes, 132 doentes foram aleatorizados para elexacaftor, e 126 doentes foram aleatorizados para o grupo controlo. Descontinuaram tratamento, 4 doentes (3,2%) no grupo controlo, e 1 doente (0,8%) no grupo elexacaftor.

O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4 Fluxo de doentes

Disposition/Reason, n (%)	Control	ELX/TEZ/IVA	Total
Full Analysis Set	126	132	258
Safety Set for the Treatment Period	126	132	258
Randomized	126	133	259
Randomized but not dosed in the Treatment Period	0	1	1
Randomized or dosed in the Treatment Period	126	133	259
Completed treatment	122 (96.8)	131 (99.2)	253 (98.1)
Prematurely discontinued randomized treatment	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (1.9)
Reason for discontinuation of randomized treatment			
AE	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Physician decision	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Pregnancy (self or partner)	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Completed study ^a	122 (96.8)	131 (99.2)	253 (98.1)
Prematurely discontinued study in TE Period	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (1.9)
Reason for discontinuation from study in TE Period			
AE	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Withdrawal of consent (not due to AE)	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Commercial drug is available for subject	0	0	0
Death	0	0	0
Other non-compliance	0	0	0
Physician decision	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Sponsor decision	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0
Other	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Rollover to open-label study			
Yes	121 (96.0)	130 (98.5)	251 (97.3)
No	5 (4.0)	2 (1.5)	7 (2.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 37,7 anos, 49,6% eram do sexo feminino, 9,3% tinham menos de 18 anos, 54,7% dos doentes tinham uma percentagem do FEV1 previsto inferior a 70% no basal.

Tinham recebido previamente dornase alfa 52,3% dos doentes, antibióticos inalados 40,7%, azitromicina 44,2%, broncodilatadores 84,9%, e solução salina hipertónica inalada 43,0%. Mais doentes no grupo controlo tinham recebido antibióticos inalados (44,4% vs 37,1%). As restantes características basais estavam equilibradas entre grupos.

As características basais dos doentes incluídos no estudo estão representadas na Tabela 5.

Tabela 5: Características basais dos doentes do estudo VX18-445-104

	Controlo (n=126)	Elexacaftor (n=132)
Idade, anos	37,6±14,3	37,7±14,7
Sexo feminino, n (%)	61 (48,4)	67 (50,8)
Idade inferior a 18 anos, n (DP)	9 (7,1)	15 (11,4)
Percentagem do FEV1 previsto, média (%)	68,1±16,4	67,1±15,7
Índice de massa corporal, média (%)	24,1±4,7	24,1±4,7
Percentagem do FEV1 previsto <70, n (%)	67 (53,2)	74 (56,1)
Pontuação CFQ-R DR, média (DP)	77,3±15,8	76,5±16,6
Cloro no suor (mmol/L), média (DP)	56,4±25,5	59,5±27,0
Manutenção da terapia prévia, n (%)		
Broncodilatadores inalados	111 (88,1)	113 (85,6)
Dornase alfa	66 (52,4)	69 (52,3)
Antibióticos inalados	56 (44,4)	49 (37,1)
Azitromicina	57 (45,2)	57 (43,2)
Soro hipertónico inalado	54 (42,9)	57 (43,2)

Fonte: Modificado de referência 2

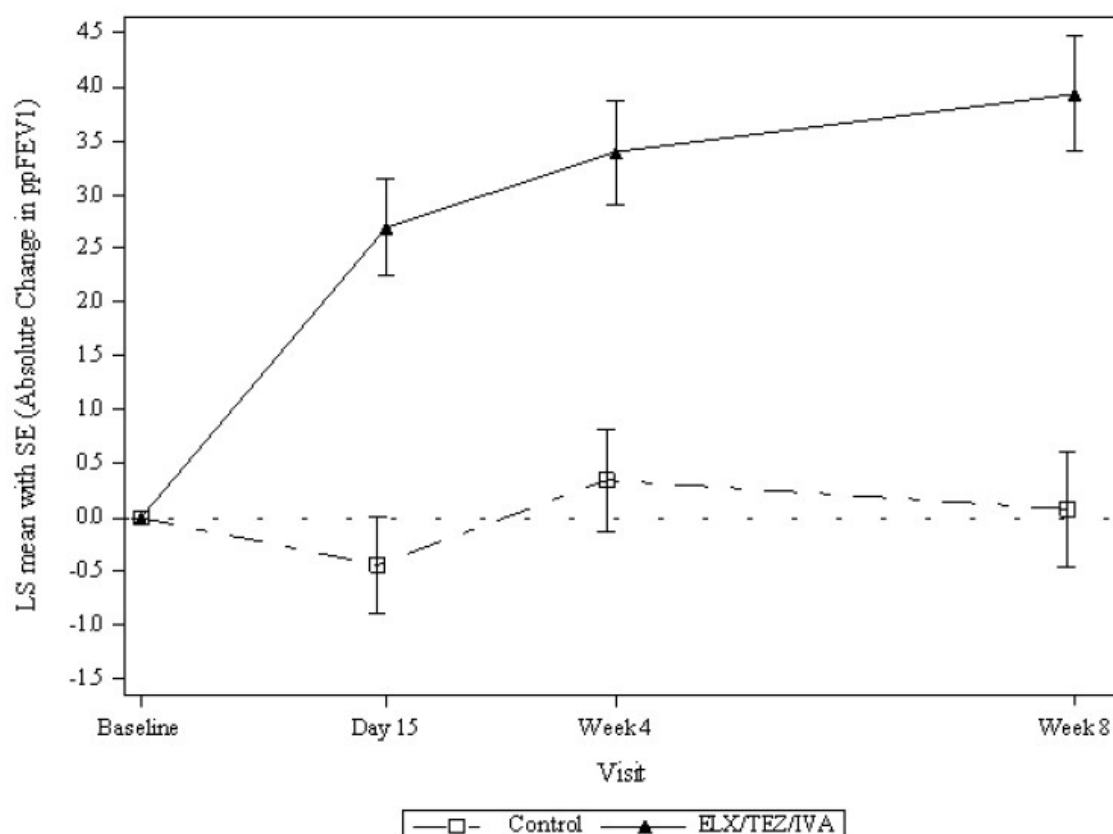
Eficácia

Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto

Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 0,2 (IC95% -0,7 a 1,1) no grupo controlo, e de 3,7 (IC95% 2,8 a 4,6) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 3,5; IC95% 2,2 a 4,7; $p < 0,0001$). Esta variação não é clinicamente relevante. A variação mínima clinicamente importante é de 5 a 10%.

Estes dados podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto



Fonte: Extraído de referência 2

Concentração de cloro no suor

Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta no cloro do suor de 0,7 (IC95% -1,4 a 2,8) no grupo controlo, e de -22,3 (IC95% -24,5 a -20,2) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -23,1; IC95% -26,1 a -20,1; $p < 0,0001$).

Domínio respiratório do questionário Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

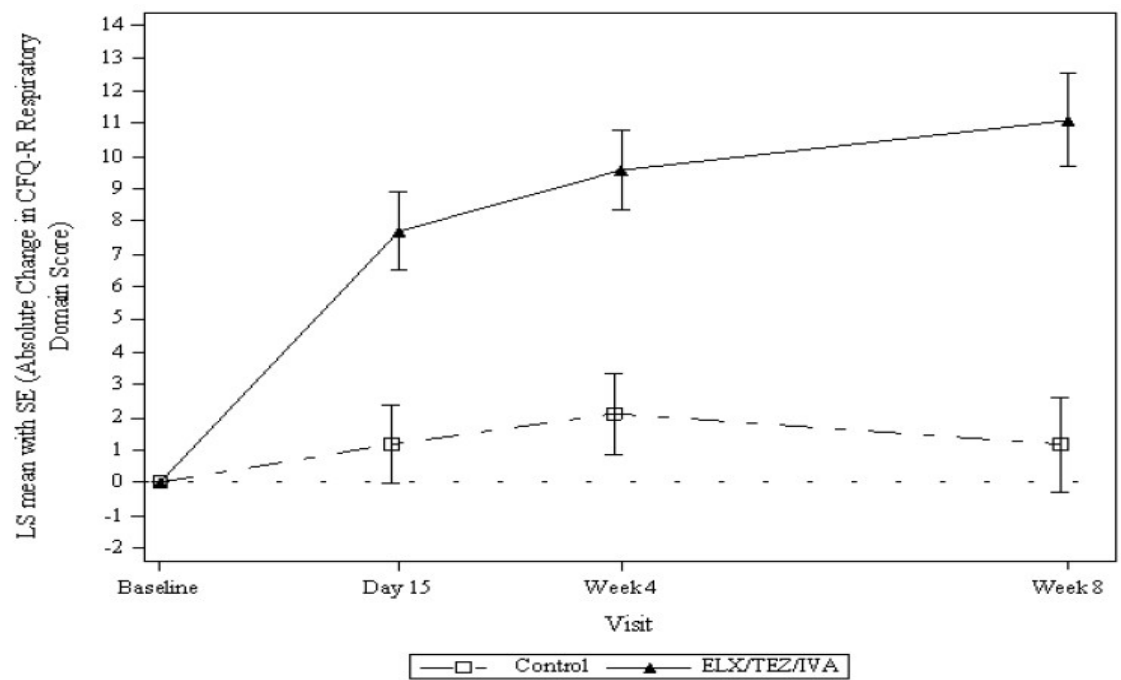
Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de 1,6 (IC95% -0,8 a 4,1) no grupo controlo, e de 10,3 (IC95% 8,0 a 12,7) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 8,7; IC95% 5,3 a 12,1; p nominal $< 0,0001$). Estes dados podem ser observados na Tabela 6 e na Figura 3.

Tabela 6: Variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR

	Control N = 126	ELX/TEZ/IVA N = 132
Baseline		
n	126	132
Mean (SD)	77.3 (15.8)	76.5 (16.6)
Absolute change through Week 8		
n	126	130
LS mean (SE)	1.6 (1.2)	10.3 (1.2)
95% CI of LS mean	(-0.8, 4.1)	(8.0, 12.7)
LS mean difference, 95% CI	--	8.7 (5.3, 12.1)
P value versus control	--	<0.0001

Fonte: Extraído de referência 2

Figura 3: Variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR



Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Um total de 258 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Observaram-se eventos adversos em 83/126 doentes (65,9%) no grupo controlo, e em 88/132 doentes (66,7%) no grupo elexacaftor.

Observaram-se eventos adversos graves em 11/126 doentes (8,7%) no grupo controlo, e em 5/132 doentes (3,8%) no grupo elexacaftor.

Interromperam o tratamento por eventos 2/126 doentes (1,6%) no grupo controlo, e em 1/132 doentes (0,8%) no grupo elexacaftor.

Durante o estudo, não se registaram eventos adversos que conduziram à morte.

Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: Eventos adversos (estudo VX18-445-104)

Category, n (%)	Control N = 126	ELX/TEZ/IVA N = 132	Total N = 258
Number of AEs (Total)	284	232	516
Subjects with any AEs	83 (65.9)	88 (66.7)	171 (66.3)
Subjects with AEs by strongest relationship			
Not related	45 (35.7)	35 (26.5)	80 (31.0)
Unlikely related	16 (12.7)	21 (15.9)	37 (14.3)
Possibly related	22 (17.5)	30 (22.7)	52 (20.2)
Related	0	2 (1.5)	2 (0.8)
Subjects with AEs by maximum severity			
Mild	50 (39.7)	58 (43.9)	108 (41.9)
Moderate	29 (23.0)	25 (18.9)	54 (20.9)
Severe	4 (3.2)	5 (3.8)	9 (3.5)
Life-threatening	0	0	0
Missing	0	0	0
Subjects with AEs leading to study drug discontinuation	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Subjects with AEs leading to study drug interruption	3 (2.4)	5 (3.8)	8 (3.1)
Subjects with Grade 3/4 AEs	4 (3.2)	5 (3.8)	9 (3.5)
Subjects with related AEs ^a	22 (17.5)	32 (24.2)	54 (20.9)
Subjects with SAEs	11 (8.7)	5 (3.8)	16 (6.2)
Subjects with related SAEs ^a	2 (1.6)	0	2 (0.8)
Subjects with AEs leading to death	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

A incidência dos eventos adversos mais frequentes encontra-se representada na Tabela 8.

Tabela 8: Eventos adversos mais frequentes (estudo VX18-445-104)

Preferred Term, n (%)	Control N = 126	ELX/TEZ/IVA N = 132
Subjects with any AEs	83 (65.9)	88 (66.7)
Headache	19 (15.1)	11 (8.3)
ALT increased	0	8 (6.1)
AST increased	0	8 (6.1)
Abdominal pain	2 (1.6)	7 (5.3)
Sputum increased	8 (6.3)	6 (4.5)
Diarrhoea	8 (6.3)	5 (3.8)
Cough	18 (14.3)	3 (2.3)
Infective PEx of CF	13 (10.3)	3 (2.3)
Nausea	9 (7.1)	2 (1.5)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, foi depois analisado para cada *medida de resultado*.

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 elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, 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 Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR), mas foi **uma medida meramente exploratória**. Assim, o elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR). Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de 1,6 (IC95% -0,8 a 4,1) no grupo controlo, e de 10,3 (IC95% 8,0 a 12,7) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 8,7; IC95% 5,3 a 12,1; p nominal <0,0001). Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida.

Hospitalização

Não foram submetido dados de hospitalização. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à necessidade de hospitalização.

Número de exacerbações pulmonares

Este parâmetro não foi reportado, pelo que não foi possível avaliar como é que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte se compara com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação ao número de exacerbações pulmonares. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com

ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, 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 elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte se compara com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação a sintomas e sinais respiratórios. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação a sintomas e sinais respiratórios.

Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 0,2 (IC95% -0,7 a 1,1) no grupo controlo, e de 3,7 (IC95% 2,8 a 4,6) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 3,5; IC95% 2,2 a 4,7; $p < 0,0001$). **Esta variação não é clinicamente relevante. A variação mínima clinicamente importante é de 5 a 10%.** Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto.

Índice de massa corporal (IMC)

Este parâmetro não foi reportado, pelo que não foi possível avaliar como é que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte se compara com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à evolução do índice de massa corporal. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à evolução do índice de massa corporal.

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 hipertónica), pelo que não foi possível comparar os grupos em comparação. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em

comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação ao consumo de medicamentos para doença pulmonar.

Eventos adversos

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos em 83/126 doentes (65,9%) no grupo controlo, e em 88/132 doentes (66,7%) no grupo elexacaftor.

Eventos adversos graves

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, apresentou uma incidência de eventos adversos graves semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 11/126 doentes (8,7%) no grupo controlo, e em 5/132 doentes (3,8%) no grupo elexacaftor.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, apresentou um número de descontinuações de tratamento por eventos adversos semelhante ao controlo. Interromperam o tratamento por eventos 2/126 doentes (1,6%) no grupo controlo, e em 1/132 doentes (0,8%) no grupo elexacaftor.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para as medidas de resultado ‘qualidade de vida’ e ‘variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto’ e como alta para todas as outras medidas de resultado.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 9). Qualidade moderada significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

	Risco de viés						
<i>Outcomes</i>	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão
Mortalidade global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim
Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim
Hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Número de exacerbações pulmonares	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Alteração do índice de massa corporal	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Nº de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Nº eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

*Diferença entre grupos inferior à diferença mínima clinicamente importante;

Tabela 9: Tabela perfil de evidência por medida de resultado

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, “*num regime de associação com ivacaftor para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, numa única população: doentes com 12 ou mais anos de idade, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene regulador da CFTR, em que a intervenção era elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, em combinação com melhores cuidados de suporte, e o comparador melhores cuidados de suporte isoladamente.

Para suportar o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, o TAIM submeteu um único estudo na população heterozigótica, comparando ELX/TEZ/IVA com TEZ/IVA (VX18-445-104).

A matriz de avaliação previa a comparação de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, com melhores cuidados de suporte. No entanto, o estudo submetido (VX18-445-104) usou como comparador tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor. Considerou-se que a utilização deste comparador, em comparação com a utilização do comparador selecionado (melhores cuidados de suporte), não favorecia elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, tendo sido considerado aceitável utilizar os resultados deste estudo para avaliar a comparação de interesse.

O estudo VX18-445-104² foi um estudo multicêntrico, com 8 semanas de duração, que teve lugar em 96 centros da Austrália, EUA, Canadá, e Europa (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 258 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem elexacaftor 200 mg uma vez por dia, tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n= 132), ou controlo [n= 126] (tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia ou ivacaftor 150 mg duas vezes por dia, mantendo o mesmo tratamento do período de *run-in*), e avaliou o efeito do tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 8, da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1). No período de *run-in*, os doentes eram alocados a IVA ou TEZ/IVA de acordo com o genótipo, e os doentes aleatorizados para o grupo controlo mantinham o mesmo tratamento durante o período em dupla ocultação.

Basalmente, observava-se uma diferença entre grupos de tratamento na percentagem do FEV1 previsto, favorecendo o grupo elexacaftor (67% vs 74%).

A qualidade de vida foi avaliada pelo domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR). Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de 1,6 (IC95% -0,8 a 4,1) no grupo controlo, e de 10,3 (IC95% 8,0 a 12,7) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 8,7; IC95% 5,3 a 12,1; p nominal <0,0001). No entanto, esta medida de resultado foi uma medida meramente exploratória. Assim, o elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR).

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 0,2 (IC95% -0,7 a 1,1) no grupo controlo, e de 3,7 (IC95% 2,8 a 4,6) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 3,5; IC95% 2,2 a 4,7; p<0,0001). Esta variação não é considerada clinicamente relevante, uma vez que a variação mínima clinicamente importante é de 5 a 10%.

Não existem dados do efeito do tratamento em relação a nenhuma das outras medidas de resultado mais relevantes (mortalidade, hospitalização, número de exacerbações pulmonares ou sintomas e sinais respiratórios).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor “*num regime de associação com ivacaftor para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR*”.

Concluiu-se que existe indicação de que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor, tem valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, com 8 semanas de duração, que teve lugar em 96 centros da Austrália, EUA, Canadá e Europa (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 258 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem elexacaftor 200 mg uma vez por dia, tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n= 132), ou controlo [n= 126] (tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia ou ivacaftor 150 mg duas vezes por dia, mantendo o mesmo tratamento do período de *run-in*), e avaliou o efeito do tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 8, da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1). No período de *run-in*, os doentes eram alocados a IVA ou TEZ/IVA de acordo com o genótipo, e os doentes aleatorizados para o grupo controlo mantinham o mesmo tratamento durante o período em dupla ocultação. O estudo mostrou uma melhoria do FEV1 e da qualidade de vida avaliada pelo domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R DR)*. Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 0,2 (IC95% -0,7 a 1,1) no grupo controlo, e de 3,7 (IC95% 2,8 a 4,6) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 3,5; IC95% 2,2 a 4,7; p<0,0001). Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de 1,6 (IC95% -0,8 a 4,1) no grupo controlo, e de 10,3 (IC95% 8,0 a 12,7) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 8,7; IC95% 5,3 a 12,1; p nominal <0,0001). A relevância clínica destas alterações é incerta.

10. Avaliação económica

Trata-se de extensão de indicação, que abrange os doentes que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), e de um medicamento órfão, destinado a uma doença rara, para uma população limitada de doentes, sem alternativas terapêuticas. Os resultados de custo-efetividade incremental são muito elevados, não sendo possível atingir valores de RCEI considerados aceitáveis no contexto de outras doenças.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11. Conclusões

O medicamento Kaftrio (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor), em associação com Kalydeco (ivacaftor), foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, na seguinte indicação terapêutica: “Kaftrio é indicado num regime de associação com ivacaftor 150 mg comprimidos para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR).”

Após análise da evidência conclui-se que o medicamento foi indicativo de valor terapêutico acrescentado face a tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, num regime de associação com ivacaftor). INFARMED, I.P. 02 de setembro de 2021
2. *Clinical Study Report. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of elexacaftor combination therapy in subjects who are heterozygous for the F508del mutation and a gating or residual function mutation (F/G and F/RF genotypes). Version 1.0. 21 August 2021 (VX18-445-104)*