

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KAFTRIO (ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR) + KALYDECO (IVACAFTOR)

Em regime de associação para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, 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)

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

22/07/2021

Kaftrio (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 21/07/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

Nome do medicamento: Kaftrio + Kalydeco

Apresentações:

- *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: *Tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, 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).*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kaftrio (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor), associado a Kalydeco (ivacaftor), foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *Tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, 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).*

Na população com fibrose quística homozigótica para a mutação F508del, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor e a melhor terapêutica de suporte, foi indicativo de valor terapêutico acrescentado (VTA) face a melhor terapêutica de suporte isoladamente.

Na população com fibrose quística heterozigótica para a mutação F508del, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor e a melhor terapêutica de suporte, demonstrou VTA face a melhor terapêutica de suporte isoladamente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Kaftrio (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor), associado a Kalydeco (ivacaftor), no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, 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.

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, infecções pulmonares recorrentes, deterioração do estado nutricional e insuficiência pancreática precoce (*Munck, 2013*).

A FQ é uma doença genética grave, com mortalidade em idades jovens, autossômica recessiva. Tem um grau significativo de morbidade, que aumenta ao longo do tempo, e, como referido, 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 infecções broncopulmonares e a desnutrição são os fatores que têm maior impacto na morbidade 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 infecções 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) para doentes a partir dos 12 anos homozigóticos para a mutação F508del ou que sejam heterozigóticos para a mutação F508del e que tenham uma das seguintes mutações no gene CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T e o Kalydeco® (ivacaftor) aprovado a partir dos 6 meses de idade e dirigido a 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

Foi analisado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor “*para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, 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)*”.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Doentes com 12 ou mais anos de idade, com fibrose quística, homozigotos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose quística (CFTR)	Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor + ivacaftor 150 mg	Melhor terapêutica de suporte
Doentes com 12 ou mais anos de idade, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose quística (CFTR)	Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor + ivacaftor 150 mg	Melhor terapêutica de suporte

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

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

As medidas de resultado definidas encontram-se na Tabela 3. Classificaram-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”. Foram considerados críticos, as medidas de resultado que previsivelmente podem modificar o sentido da avaliação.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

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

5. Descrição dos estudos avaliados

Foram submetidos dois estudos na população homocigótica (VX17-445-103² e VX18-445-109³) comparando ELX/TEZ/IVA com TEZ/IVA, e dois estudos na população heterocigótica, um estudo comparando ELX/TEZ/IVA com placebo (VX17-445-102⁴), e um estudo comparando ELX/TEZ/IVA com TEZ/IVA (VX18-445-104⁵). Foi submetido também um estudo de extensão (VX17-445-105) dos estudos 102 e 103.

Considerou-se que o estudo de extensão não era relevante para a presente avaliação por não ser de natureza comparativa. Todos os outros estudos foram considerados relevantes para a presente avaliação.

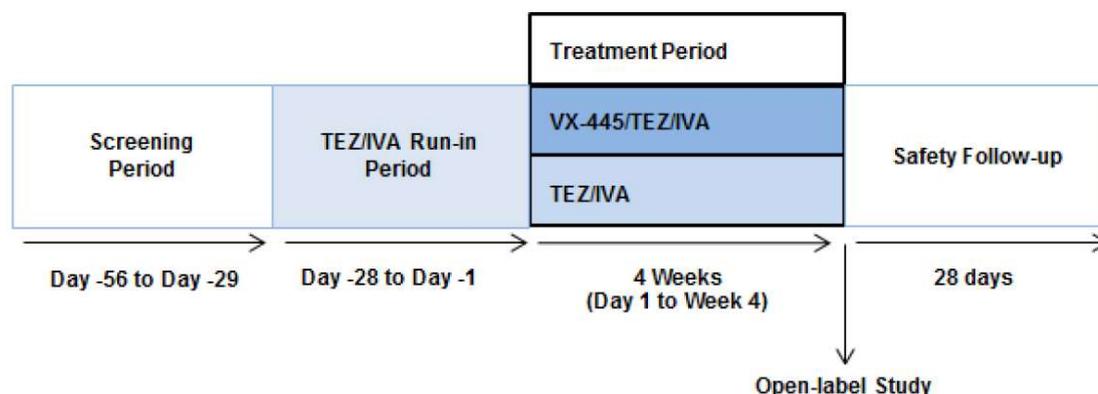
Estudo VX17-445-103²

Desenho de estudo

O estudo VX17-445-103² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar nos EUA e Europa (Portugal não participou), que incluiu 107 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, com duração de 4 semanas, 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= 55), ou tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n=52), e avaliou o efeito do tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 4, da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1).

O desenho do estudo VX17-445-103 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo VX17-445-103*



Fonte: Extraído de referência 1

Critérios de inclusão e exclusão

Os estudos incluíram doentes com idade igual ou superior a 12 anos, com o diagnóstico de fibrose quística e dois alelos F508del, com uma percentagem do FEV1 previsto entre 40% e 90%, e com fibrose quística estável.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

O estudo 103 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 107 doentes com fibrose quística homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, ou tezacaftor e ivacaftor. A aleatorização foi feita através de um sistema centralizado de resposta-voz interativo, e foi estratificada de acordo com a idade (<18 anos vs ≥18 anos), e percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (<70% vs ≥70%). Durante o estudo, a “Vertex study team” não teve acesso aos resultados da espirometria ou do cloro no suor.

Procedimentos

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

Kaftrio (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)

mg à noite ou uma combinação de dose fixa de tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg, e um comprimido de ivacaftor 150 mg à noite.

Durante o período em dupla ocultação os doentes tiveram três visitas (dias 1, 15 e semana 4), durante as quais mediram o volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, o índice de massa corporal, preencheram o questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, e foi determinada a concentração de cloro no suor.

Medidas de resultado

O *end point* primário de eficácia foi a variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre o início de tratamento e a semana 4, e foi baseado num modelo de efeitos misto para medidas repetidas que incluiu a variação absoluta em relação ao basal da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo em cada visita (dias 15 e semana 4) como variável dependente; o tratamento, visita, e interação tratamento-visita como efeitos fixos; e grupo etário e a percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo no basal como covariáveis.

Os *end points* secundários incluíram a variação absoluta, entre o basal e a semana 4, na pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)* [as pontuações variam entre 0 e 100, com os scores mais altos indicando melhor qualidade de vida]; e a variação absoluta no cloro do suor entre o basal e a semana 4.

Análise estatística

Foi estimado que seriam necessários 100 doentes (50 doentes por grupo de tratamento), para detetar com um poder de 93% uma diferença entre tratamentos de 5,0% na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, assumindo um desvio padrão de 7%, e uma taxa de saídas de 5%, 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. a variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre o início de tratamento e a semana 4; 2. variação absoluta, entre o basal e a semana 4, no cloro urinário; 3. variação absoluta, entre o basal e a semana 4, na pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*.

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

Resultados

Eficácia

Fluxo de doentes

Nenhum doente descontinuou prematuramente o tratamento. O fluxo de doentes está representado na Tabela 4.

Tabela 4: Fluxo de doentes do estudo VX17-445-103

Disposition, n (%)	TEZ/IVA	VX-445/TEZ/IVA	Total
Full Analysis Set	52	55	107
Safety Set for the Treatment Period	52	55	107
Randomized	52	56	108
Randomized but not dosed in the Treatment Period ^a	0	1	1
Randomized or dosed in the Treatment Period	52	56	108
Completed treatment	52 (100.0)	55 (100.0)	107 (100.0)
Prematurely discontinued treatment after randomization	0	0	0
Completed Study ^b	52 (100.0)	55 (100.0)	107 (100.0)
Prematurely discontinued study after randomization	0	0	0
Rollover to open-label study			
Yes	52 (100.0)	55 (100.0)	107 (100.0)
No	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 1

Características basais dos doentes

Os doentes apresentavam uma idade média de 28,4 anos (28% tinha menos de 18 anos). A percentagem média do FEV1 previsto era de 60,9%. As características basais dos doentes do estudo VX17-445-103 estão representadas na Tabela 5.

Tabela 5: Características basais dos doentes do estudo VX17-445-103

	Controlo (n=52)	Elexacaftor (n=55)
Idade, anos	27,9±10,8	28,8±11,5
Sexo feminino, n (%)	28 (53,8)	31 (56,4)
Idade inferior a 18 anos, n (%)	14 (26,9)	16 (29,1)
Percentagem do FEV1 previsto, média (%)	60,2±14,4	61,6±15,4
Índice de massa corporal, média (%)	21,9±4,1	21,8±3,2
Manutenção da terapia prévia, n (%)		
Broncodilatadores inalados	47 (90,4)	54 (98,2)
Dornase alfa	48 (92,3)	51 (92,7)
Antibióticos inalados	28 (53,8)	35 (63,6)
Azitromicina	25 (48,1)	33 (60,0)
Soro hipertónico inalado	41 (78,8)	38 (69,1)
Glucocorticóides inalados	28 (53,8)	36 (65,5)

Fonte: Modificado de referência 1

Eficácia**Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto**

Até à semana 4, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 0,4 (IC95% - 1,4 a 2,3) no grupo controlo, e de 10,4 (IC95% 8,6 a 12,2) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 10,0%; IC95% 7,4 a 12,6; p<0,0001).

Kaftrio (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)

Variação absoluta no cloro do suor

Até à semana 4, observou-se uma variação absoluta no cloro do suor de 1,7 (IC95% -1,9 a 5,3) no grupo controlo, e de -43,4 (IC95% -46,9 a -40,0) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -45,1; IC95% -50,1 a -40,1; $p < 0,0001$).

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

Até à semana 4, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de -1,4 (IC95% -5,4 a 2,6) no grupo controlo, e de 16,0 (IC95% 12,1 a 19,9) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 17,4; IC95% 11,8 a 23,0; $p < 0,0001$).

Segurança

Ocorreram eventos adversos em 33/52 doentes (63,5%) no grupo controlo e em 32/55 doentes (58,2%) no grupo elexacaftor.

Ocorreram eventos adversos graves em 1/52 doentes (1,9%) no grupo controlo e em 2/55 doentes (3,6%) no grupo elexacaftor.

Nenhum doente interrompeu o tratamento por eventos adversos.

Não se observaram mortes durante o período de estudo.

Os eventos adversos mais frequentes foram, respetivamente nos grupos controlo e elexacaftor, infeção respiratória alta (3,8% e 7,3%), tosse (7,7% e 14,5%), aumento da expectoração (5,8% e 5,5%), nasofaringite (3,8% e 7,3%), odinofagia (0% e 7,3%), fadiga (3,8% e 5,5%), dor abdominal (1,9% e 5,5%), cefaleias (7,7% e 5,5%), congestão nasal (1,9% e 5,5%), diarreia (5,8% e 3,6%) e hemoptises (9,6%, e 3,6%).

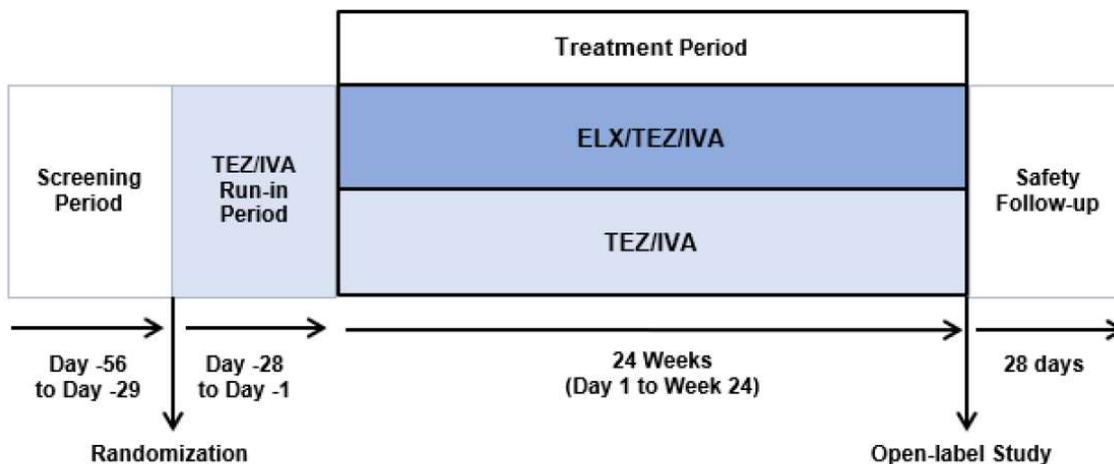
Estudo VX18-445-109³

Desenho de estudo

O estudo VX18-445-109³ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 35 centros da Austrália, Reino Unido, Alemanha e Bélgica (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 176 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística, homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, com duração de 24 semanas, 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= 88), ou tezacaftor 100 mg, uma vez por dia e ivacaftor 150 mg, duas vezes por dia (n=88), e avaliou o efeito na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, da pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R).

O desenho de estudo está representado na Figura 2.

Figura 2: *Desenho do estudo VX18-445-109*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios 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 homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR (definida como

presença de duas mutações causadoras de fibrose quística), e apresentarem uma percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (ppFEV1) entre 40 e 90%.

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 duas intervenções (ver Figura 2).

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 a idade (<18 anos vs ≥18 anos), percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (<70% vs ≥70%), e tratamento para a fibrose quística recebido previamente (sim vs não).

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados na proporção de numa relação de 1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, a uma de duas intervenções (ver Figura 2).

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 uma combinação de dose fixa de tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg, e um comprimido de ivacaftor 150 mg à noite.

Durante o período em dupla ocultação os doentes tiveram oito visitas (dias 1 e 15, e semanas 4, 8, 12, 16, 20 e 24). Durante as visitas, foram realizadas espirometrias, foi medida a concentração de cloro no

suor e foi aplicado o questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), tendo sido utilizada a pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) [os scores variam entre 0 e 100, com os scores mais altos indicando melhor qualidade de vida]. Com exceção das semanas 12 e 20, os doentes realizaram espirometria em todas as outras visitas. Preencheram o questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) nas visitas dia 1 e semanas 4, 8, 16, e 24, e foi determinada a concentração de cloro no suor nas visitas dia 1 e semanas 4, 8, e 24.

Na semana 24, os doentes foram seguidos por mais 28 dias para avaliar segurança.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária de eficácia foi a variação absoluta na pontuação do domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), entre o basal e a semana 24. A análise primária foi efetuada usando o modelo de efeitos-mistos para medidas repetidas, usando como variável dependente a variação absoluta na pontuação do domínio respiratório do questionário CFQ-R. O modelo incluiu o tratamento, visita, e interação tratamento-visita como efeitos fixos; e grupo etário (<18 vs \geq 18 anos), tratamento prévio (sim vs não) e a percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, como covariáveis.

A medida de efeito secundária principal foi a variação média absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, entre o basal e a semana 24 (definida como a média dos valores das semanas 4, 8, 16, e 24), utilizando o mesmo método que foi utilizado para a análise da medida de resultado primária.

Outra medida de efeito secundária incluiu a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na concentração de cloro no suor, utilizando o mesmo método que foi utilizado para a análise da medida de resultado primária.

Análise estatística

Foi estimado que seriam necessários 158 doentes (79 doentes por grupo de tratamento), para detetar, com um poder de 90%, uma diferença entre tratamentos de 10 pontos na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, assumindo um desvio padrão de 18 pontos, e uma taxa de saídas de 10%, a um nível de alfa (bilateral) de 0,05.

Para a medida de eficácia secundária principal, foi estimado que seriam necessários 158 doentes, para detetar, com um poder de 98%, uma diferença entre tratamentos de 5,0% na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, assumindo um desvio padrão de 7%, e uma taxa de saídas de 10%, 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, entre o basal e a semana 24, na pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*; 2. variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre o início de tratamento e a semana 24; 3. variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no cloro do suor.

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 176 doentes aleatorizados, 175 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Destes, 87 doentes foram aleatorizados para elexacaftor, e 88 doentes foram aleatorizados para o grupo

controlo. Descontinuaram tratamento 2 doentes (2,3%) no grupo controlo, e 1 doente (1,1%) no grupo elexacaftor.

O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6: Fluxo de doentes (estudo VX18-445-109)

Disposition Reason	TEZ/IVA n (%)	ELX/TEZ/IVA n (%)	Total n (%)
Randomized	88	88	176
FAS	88	87	175
Safety Set for the Treatment Period	88	87	175
Randomized but not dosed in the Treatment Period ^a	0	1	1
Completed treatment	86 (97.7)	86 (98.9)	172 (98.3)
Prematurely discontinued treatment after randomization	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (1.7)
Reason for discontinuation of treatment			
AE	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (1.7)
Subject refused further dosing (not due to AE)	0	0	0
Death	0	0	0
Completed study	86 (97.7)	86 (98.9)	172 (98.3)
Prematurely discontinued study after randomization	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (1.7)
Reason for discontinuation from study			
AE	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (1.7)
Withdrawal of consent (not due to AE)	0	0	0
Death	0	0	0
Rollover to the open-label study			
Yes	86 (97.7)	86 (98.9)	172 (98.3)
No	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (1.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes (estudo VX18-445-109)

Os doentes tinham em média 27,8 anos, 50,3% eram do sexo feminino, 29,7% tinham menos de 18 anos, 61,7% dos doentes tinham uma percentagem do FEV1 previsto inferior a 70% no basal.

Tinham recebido previamente dornase alfa 76,6% dos doentes, antibióticos inalados 61,7%, azitromicina 53,1%, broncodilatadores 88,6%, solução salina hipertónica inalada 60,0%, e glucocorticoides inalados 65,1%.

As características basais dos doentes incluídos no estudo estão representadas na Tabela 7.

Tabela 7: Características basais dos doentes do estudo VX18-445-109

	Controlo (n=88)	Elexacaftor (n=87)
Idade, anos	27,8±11,0	27,9±11,8
Sexo feminino, n (%)	45 (51,1)	43 (49,4)
Idade inferior a 18 anos, n (DP)	27 (30,7)	25 (28,7)
Percentagem do FEV1 previsto, média (%)	64,2±15,1	63,0±16,7
Índice de massa corporal, média (%)	21,9±3,9	21,2±3,4
Percentagem do FEV1 previsto <70, n (%)	53 (60,2)	55 (63,2)
Modulador CDTR, n (%)	39 (44,3)	39 (44,8)
Pontuação CFQ-R DR, média (DP)	73,1±17,6	71,2±19,6
Cloro no suor (mmol/L), média (DP)	89,8±11,7	89,0±12,2
Manutenção da terapia prévia, n (%)		
Broncodilatadores inalados	79 (89,8)	75 (86,2)
Dornase alfa	72 (81,8)	62 (71,3)
Antibióticos inalados	57 (64,8)	51 (58,6)
Azitromicina	44 (50,0)	49 (56,3)
Soro hipertónico inalado	52 (59,1)	53 (60,9)
Glucocorticóides inalados	58 (65,9)	36 (65,5)

Fonte: Modificado de referência 2

Eficácia

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

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de 1,2 (IC95% -1,7 a 4,2) no grupo controlo, e de 17,1 (IC95% 14,1 a 20,1) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 15,9; IC95% 11,7 a 20,1; $p < 0,0001$). Esta diferença é clinicamente relevante.

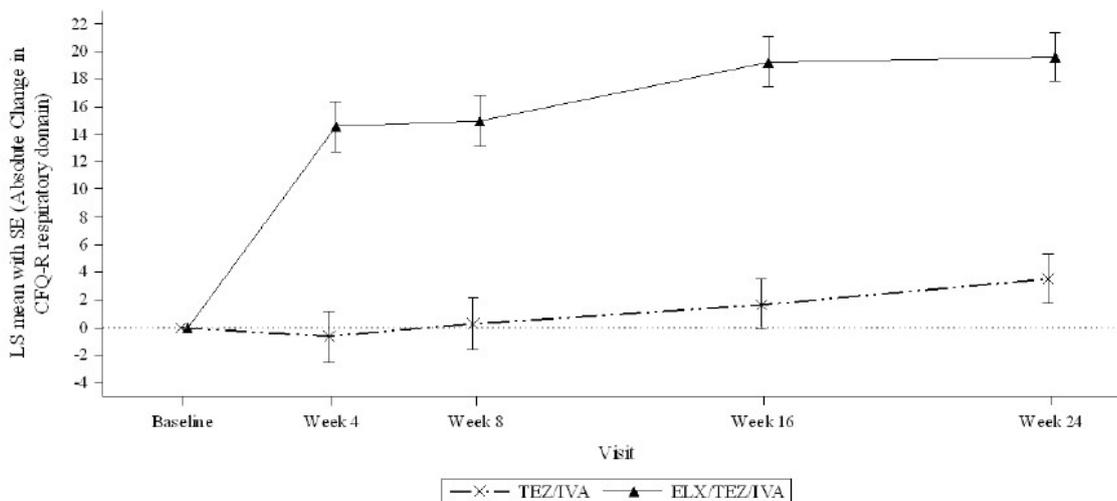
Estes dados podem ser observados na Tabela 8 e na Figura 3.

Tabela 8: *Varição absoluta na pontuação do CFQ-R DR*

	TEZ/IVA N = 88	ELX/TEZ/IVA N = 87
Baseline		
n	88	87
Mean (SD)	73.1 (17.6)	71.2 (19.6)
Absolute change through Week 24		
n	88	87
LS mean (SE)	1.2 (1.5)	17.1 (1.5)
95% CI of LS mean	(-1.7, 4.2)	(14.1, 20.1)
P value within treatment	0.4171	<0.0001
LS mean difference, 95% CI	--	15.9 (11.7, 20.1)
P value versus TEZ/IVA	--	<0.0001

Fonte: Extraído de referência 1

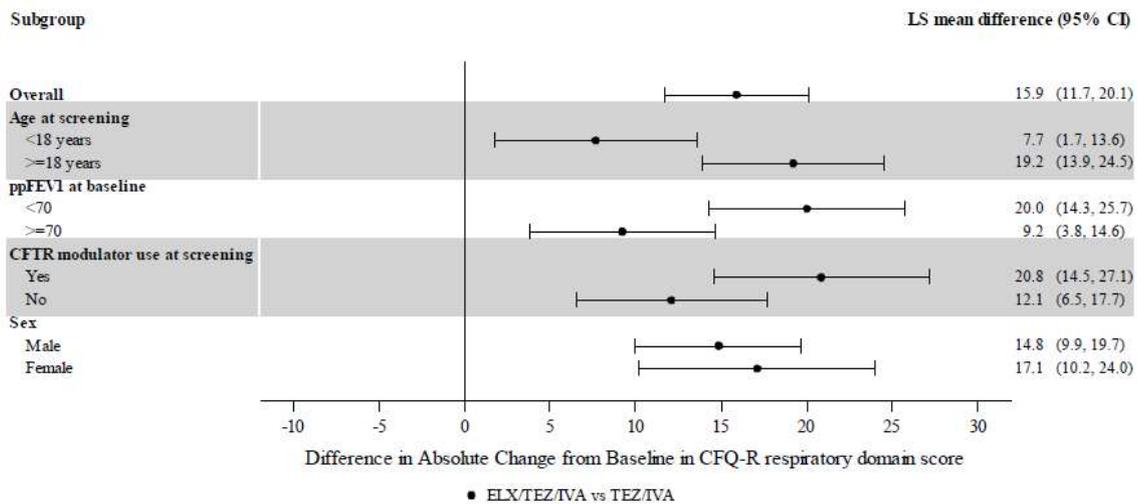
Figura 3: *Varição absoluta na pontuação do CFQ-R DR*



Fonte: Extraído de referência 1

A Figura 4 mostra o efeito do tratamento na pontuação do CFQ-R DR em subgrupos pré-especificados (idade superior vs inferior a 18 anos; ppFEV1 <70 vs ≥70; uso de CFTR prévio sim vs não; sexo masculino vs feminino). Na população homozigótica, o efeito do tratamento na pontuação do CFQ-R DR, sugere que o efeito do tratamento na qualidade de vida pode ser mais marcado na população com ppFEV1 inferior a 70% (diferença média: 20 pontos [IC95%14,3 a 25,7] vs 9,2 pontos [IC95% 3,8 a 14,6]).

Figura 4: Efeito do tratamento na pontuação do CFQ-R DR (análise de subgrupos)



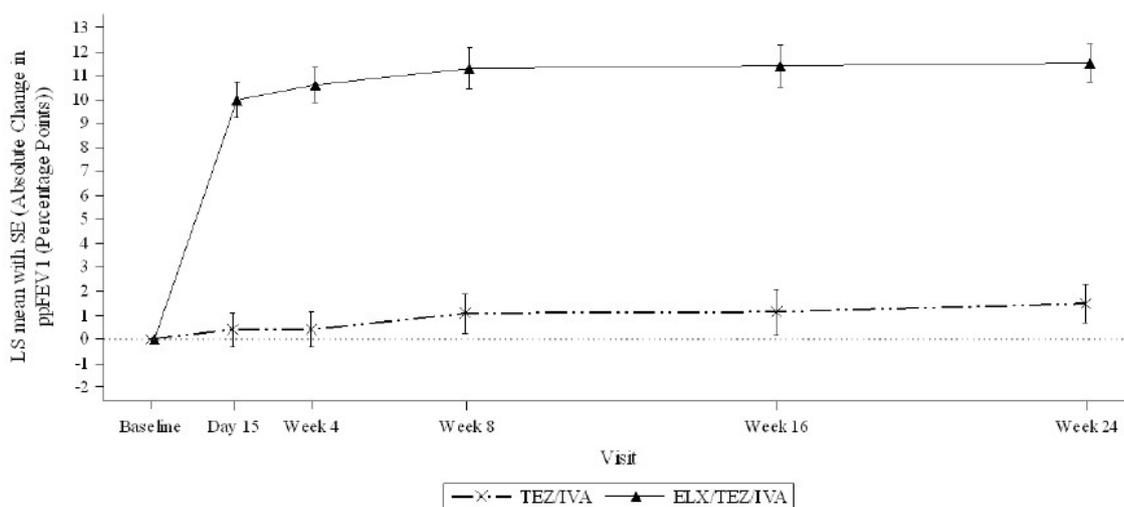
Fonte: Extraído de referência 1

Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 1,0 (IC95% -0,4 a 2,4) no grupo controlo, e de 11,2 (IC95% 9,8 a 12,6) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 10,2; IC95% 8,2 a 12,1; $p < 0,0001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto



Fonte: Extraído de referência 1

Concentração de cloro no suor

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta no cloro do suor de -3,4 (IC95% -5,8 a -1,0) no grupo controlo, e de -46,2 (IC95% -48,7 a -43,7) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -42,8; IC95% -46,2 a -39,3; $p < 0,0001$).

Segurança (estudo VX18-445-109)

Um total de 175 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Observaram-se eventos adversos em 81/88 doentes (92%) no grupo controlo, e em 77/87 doentes (88,5%) no grupo elexacaftor.

Observaram-se eventos adversos graves em 14/88 doentes (15,9%) no grupo controlo, e em 5/87 doentes (5,7%) no grupo elexacaftor.

Interromperam o tratamento por eventos adversos 2/88 doentes (2,3%) no grupo controlo, e em 1/87 doentes (1,1%) no grupo elexacaftor.

Estes dados podem ser observados na Tabela 9. A maioria dos eventos adversos foram de grau ligeiro ou moderado, não se tendo observado eventos adversos potencialmente fatais. Não se observaram mortes relacionadas com o tratamento.

A incidência dos eventos adversos mais frequentes encontra-se representada na Tabela 10.

Tabela 9: *Dados de segurança*

	TEZ/IVA N = 88 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 87 n (%)
Number of AEs (Total)	386	393
Subjects with any AEs	81 (92.0)	77 (88.5)
Subjects with AEs by strongest relationship		
Not related	27 (30.7)	20 (23.0)
Unlikely related	29 (33.0)	19 (21.8)
Possibly related	24 (27.3)	30 (34.5)
Related	1 (1.1)	8 (9.2)
Subjects with AEs by maximum severity		
Mild	46 (52.3)	48 (55.2)
Moderate	28 (31.8)	22 (25.3)
Severe	7 (8.0)	7 (8.0)
Life-threatening	0	0
Missing	0	0
Subjects with AEs leading to study drug discontinuation	2 (2.3)	1 (1.1)
Subjects with AEs leading to study drug interruption	1 (1.1)	2 (2.3)
Subjects with Grade 3/4 AEs	7 (8.0)	7 (8.0)
Subjects with related AEs	25 (28.4)	38 (43.7)
Subjects with SAEs	14 (15.9)	5 (5.7)
Subjects with related SAEs	2 (2.3)	2 (2.3)
Subjects with AEs leading to death	0	0

Fonte: Extraído de referência 1

Tabela 10: *Eventos adversos mais frequentes (estudo VX18-445-109)*

PT	TEZ/IVA N = 88 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 87 n (%)
Subjects with any AEs	81 (92.0)	77 (88.5)
Headache	18 (20.5)	25 (28.7)
Nasopharyngitis	13 (14.8)	17 (19.5)
Cough	23 (26.1)	11 (12.6)
Oropharyngeal pain	7 (8.0)	11 (12.6)
Infective PEx of CF	36 (40.9)	10 (11.5)
Sputum increased	16 (18.2)	10 (11.5)
Upper respiratory tract infection	5 (5.7)	9 (10.3)
Diarrhea	7 (8.0)	8 (9.2)
Productive cough	3 (3.4)	8 (9.2)
Rash	0	7 (8.0)
ALT increased	1 (1.1)	6 (6.9)
Nasal congestion	0	6 (6.9)
AST increased	0	5 (5.7)
Abdominal pain	7 (8.0)	4 (4.6)
Hemoptysis	6 (6.8)	3 (3.4)
Bacterial test positive	5 (5.7)	1 (1.1)

Fonte: Extraído de referência 2

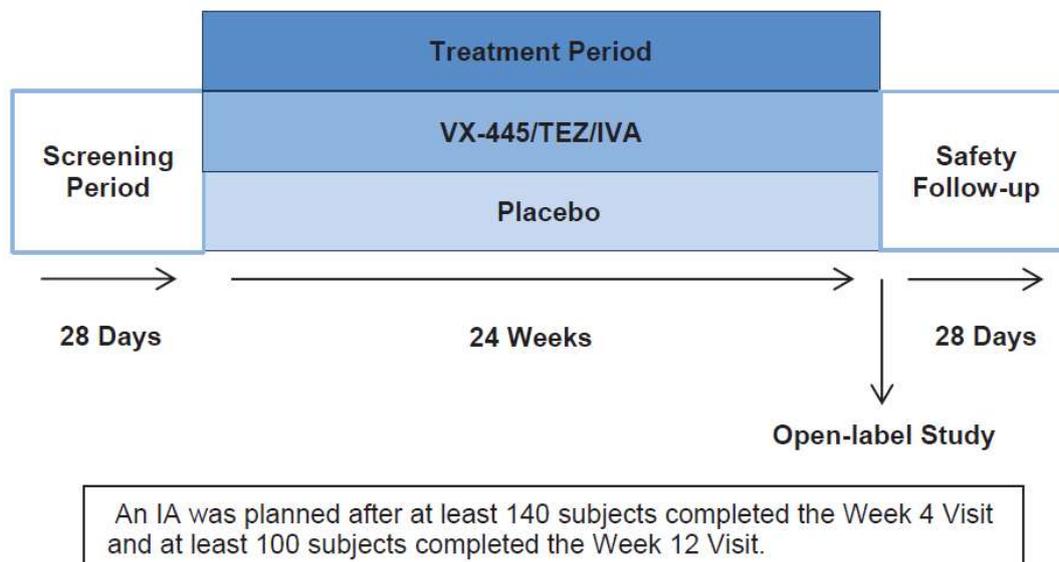
Estudo VX17-445-102⁴

Desenho de estudo

O estudo VX17-445-102⁴ foi um estudo multicêntrico, com 24 semanas de duração, que teve lugar em 110 centros da Austrália, EUA, Canadá e Europa (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 403 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= 200) ou placebo (n= 203), e avaliou o efeito do tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1).

Estava prevista uma análise interina quando pelo menos 140 doentes tivessem completado a visita 4, e pelo menos 100 doentes tivessem completado a visita 12. O desenho de estudo está representado na Figura 6.

Figura 6: *Desenho do estudo VX17-445-102*



Fonte: Extraído de referência 3

Crêterios 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 muta o F508del no gene CFTR, 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 situa es clínicas que, na opinião do investigador, poderiam confundir os resultados do estudo ou em que a administra o dos medicamentos de estudo pudessem colocar um risco adicional para os participantes.

Aleatoriza o, ocultaa o e aloca o aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa rela o de 1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, a uma de duas interven es (ver Figura 6).

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 aleatoriza o foi feita através de um sistema centralizado de resposta-voz interativo, e foi estratificada de acordo com a idade (<18 anos vs \geq 18 anos), percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (<70% vs \geq 70%) e sexo (masculino vs feminino).

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados na propor o de numa rela o de 1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, a uma de duas interven es (ver Figura 6).

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 placebo.

Durante o período em dupla ocultação os doentes tiveram oito visitas (dias 1 e 15, e semanas 4, 8, 12, 16, 20 e 24). Foram realizadas espirometrias em todas as visitas com exceção da visita 20, foi medida a concentração de cloro no suor (visitas dia 1 e semanas 4, 8, 12 e 24) e foi aplicado o questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (dia 1, e semanas 4, 8, 12, 16 e 24), tendo sido utilizada a pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) [os scores variam entre 0 e 100, com os scores mais altos indicando melhor qualidade de vida]. Na semana 24, os doentes foram seguidos por mais 28 dias para avaliar segurança.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária de eficácia foi a variação média absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, realizada na data de análise interina. A análise primária foi efetuada usando o modelo de efeitos-mistos para medidas repetidas, usando como variável dependente variação média absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, entre o basal e a visita do dia 15 e da semana 4. Se a diferença tivesse significado estatístico, a mesma medida de resultado era analisada na análise final, incluindo dados das semanas 8, 12, 16, e 24 como variável dependente. O modelo incluiu o tratamento, visita, e interação tratamento-visita como efeitos fixos; e grupo etário (<18 vs ≥ 18 anos), sexo, e a percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, como covariáveis.

As medidas de efeito secundárias incluíram número de exacerbações até à semana 24, variação absoluta do cloro no suor entre o basal e a semana 24, a variação absoluta na pontuação do domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), entre o basal e a semana 24, variação absoluta no índice de massa corporal entre o basal e a semana 24, variação absoluta do cloro no suor entre o basal e a semana 4, e a variação absoluta na pontuação do domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), entre o basal e a semana 4.

Análise estatística

Para a análise interina, foi estimado que seriam necessários 140 doentes (7 doentes por grupo de tratamento), para detetar com um poder de 98% uma diferença entre tratamentos de 5% na variação absoluta, entre o basal e a semana 4, na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, assumindo um desvio padrão de 7%, e uma taxa de saídas de 5%, a um nível de alfa (bilateral) de 0,05.

Foi estimado que seriam necessários 360 doentes (180 doentes por grupo de tratamento), para detetar com um poder de 99% uma diferença entre tratamentos de 5% na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, assumindo um desvio padrão de 7%, e uma taxa de saídas de 5%, 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 da percentagem do FEV1 previsto, entre o início de tratamento e a semana 24; 2. Número de exacerbações até à semana 24; 3. variação absoluta do cloro no suor entre o basal e a semana 24; 4. variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*; 5. variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no índice de massa corporal; 6. variação absoluta do cloro no suor entre o basal e a semana 4; 7. variação absoluta, entre o basal e a semana 4, na pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*.

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 (estudo VX17-445-102)**Fluxo de doentes**

Dos 405 doentes aleatorizados, 403 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, e constituíram a população de eficácia. Destes, 200 doentes foram aleatorizados para elexacaftor e 203 doentes foram aleatorizados para o grupo controlo. Descontinuaram tratamento 0 doentes (0%) no grupo controlo, e 3 doentes (0,7%) no grupo elexacaftor.

À data da análise intermédia (9 de janeiro de 2019), 402 doentes tinham atingido a visita semana 4, e 246 doentes tinham atingido a visita semana 12.

O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 11.

Tabela 11: Fluxo de doentes

Disposition Reason	Placebo n (%)	VX-445/TEZ/IVA n (%)	Total n (%)
All Subjects Set	204	201	405
iFAS	203	200	403
FAS ^a	203	200	403
Safety Set ^a	201	202	403
Randomized	204	201	405
Randomized but not dosed	1	1	2
Completed treatment	203 (100)	197 (98.5)	400 (99.3)
Prematurely discontinued treatment	0	3 (1.5)	3 (0.7)
Reason for discontinuation of treatment			
Adverse event	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Subject refused further dosing (not due to AE)	0	0	0
Death	0	0	0
Pregnancy (self or partner)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Completed study ^b	203 (100)	197 (98.5)	400 (99.3)
Prematurely discontinued the study	0	3 (1.5)	3 (0.7)
Reason for discontinuation from study			
Adverse event	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Withdrawal of consent (not due to AE)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Death	0	0	0
Other	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Rollover to open-label study			
Yes	203 (100)	197 (98.5)	400 (99.3)
No	0	3 (1.5)	3 (0.7)

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 26,2 anos, 48,1% eram do sexo feminino, 28,8% tinham menos de 18 anos, 64,8% dos doentes tinham uma percentagem do FEV1 previsto inferior a 70% no basal.

Tinham recebido previamente dornase alfa 80,9% dos doentes, antibióticos inalados 62,0%, azitromicina 55,6%, broncodilatadores 93,8%, solução salina hipertónica inalada 68,0%, e glucocorticóides inalados 59,3%. Mais doentes no grupo placebo tinham recebido antibióticos inalados (65,0% vs 59,0%), e mais doentes no grupo elexacaftor tinham recebido previamente solução salina hipertónica inalada (73,5% vs 62,6%).

As características basais dos doentes incluídos no estudo estão representadas na Tabela 12.

Tabela 12: Características basais dos doentes do estudo VX17-445-102

	Placebo (n=203)	Elexacaftor (n=200)
Idade, anos	26,8±11,3	25,6±9,7
Sexo feminino, n (%)	98 (48,3)	96 (48,0)
Idade inferior a 18 anos, n (DP)	60 (29,6)	56 (28,0)
Percentagem do FEV1 previsto, média (%)	61,3±15,5	61,6±15,0
Índice de massa corporal, média (%)	21,3±3,1	21,5±3,1
Percentagem do FEV1 previsto <70, n (%)	128 (63,1)	133 (66,5)
Pontuação CFQ-R DR, média (DP)	70,0±17,8	68,3±16,9
Cloro no suor (mmol/L), média (DP)	102,9±9,8	102,3±11,9
Manutenção da terapia prévia, n (%)		
Broncodilatadores inalados	191 (94,1)	187 (93,5)
Dornase alfa	164 (80,8)	162 (81,0)
Antibióticos inalados	132 (65,0)	118 (59,0)
Azitromicina	114 (56,2)	110 (55,0)
Soro hipertónico inalado	127 (62,5)	147 (73,5)
Glucocorticóides inalados	119 (58,6)	120 (60,0)

Fonte: Modificado de referência 3

Eficácia (estudo VX17-445-102)

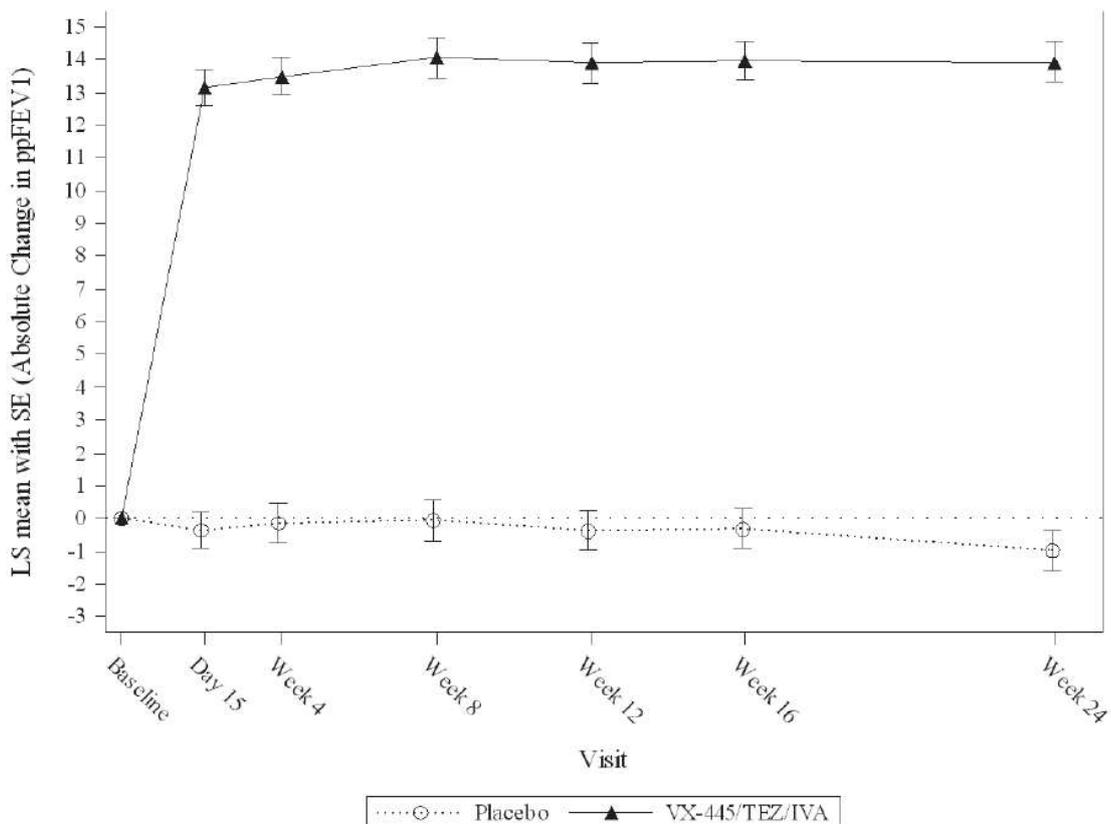
Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto

Até à semana 4, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de -0,2 (IC95% -1,3 a 1,0) no grupo placebo, e de 13,6 (IC95% 12,4 a 14,8) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 13,8; IC95% 12,1 a 15,4; $p < 0,0001$).

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de -0,4 (IC95% -1,5 a 0,7) no grupo placebo, e de 13,9 (IC95% 12,8 a 15,0) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 14,3; IC95% 12,7 a 15,8; $p < 0,0001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 7.

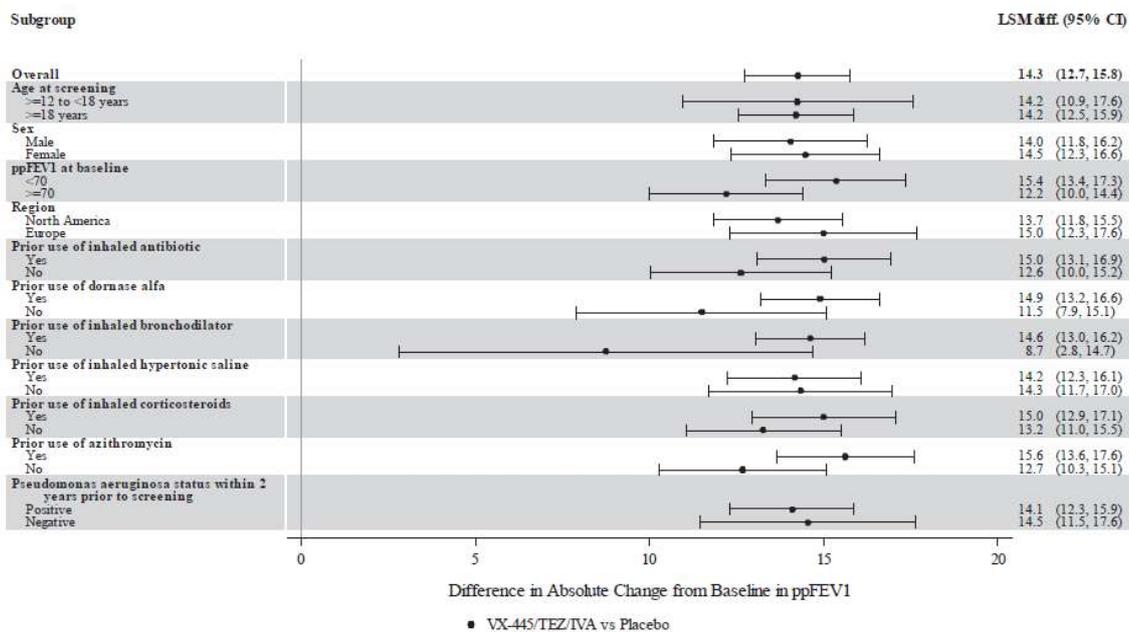
Figura 7: *Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto*



Fonte: Extraído de referência 3

A variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto em subgrupos pre-especificados está representada na figura 8. O efeito do tratamento foi em geral consistente nos diferentes subgrupos.

Figura 8: *Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto em subgrupos*



Fonte: Extraído de referência 3

Número de exacerbações

Até à semana 24, 76 doentes (37,4%) no grupo placebo, e 31 doentes (15,5%) no grupo elexacaftor tiveram exacerbações. No grupo placebo, observaram-se 113 exacerbações, e no grupo elexacaftor observaram-se 41 exacerbações. A taxa anual de exacerbações foi de 0,98 no grupo placebo, e de 0,37 no grupo elexacaftor (razão de taxas: 0,37; IC95% 0,25 a 0,55; p<0,0001)

Estes dados podem ser observados na Tabela 13.

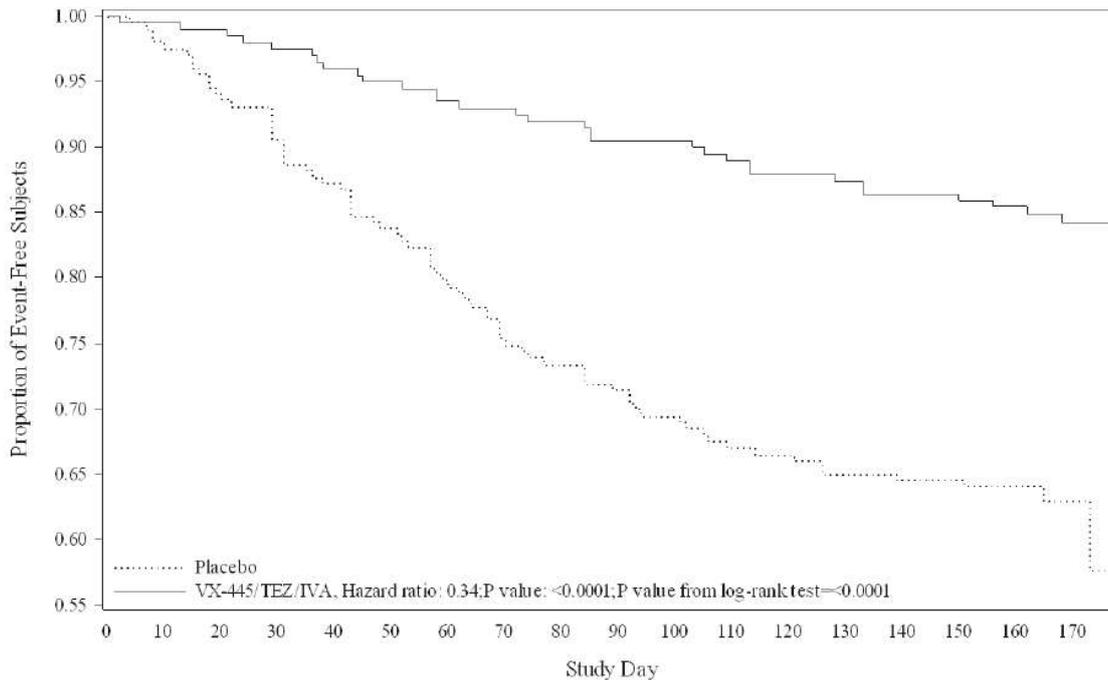
Tabela 13: *Número de exacerbações*

	Placebo N = 203	VX-445/TEZ/IVA N = 200
Number of subjects with events, n (%)	76 (37.4)	31 (15.5)
Number of events	113	41
Estimated event rate per year	0.98	0.37
Rate ratio, 95% CI	--	0.37 (0.25, 0.55)
P value versus placebo	--	<0.0001

Fonte: Extraído de referência 3

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento, em relação ao tempo até à primeira exacerbação ($p < 0,0001$), favorável a elexacaftor. Estes dados podem ser observados na Figura 9.

Figura 9: *Tempo até à primeira exacerbação pulmonar*



Fonte: Extraído de referência 3

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento, em relação às exacerbações com necessidade de internamento ou antibióticos endovenosos, favorável a elexacaftor. Estes dados podem ser observados na Tabela 14.

Tabela 14: Exacerbações necessitando de hospitalização ou de antibióticos endovenosos

Analysis	Statistic	Placebo N = 203	VX-445/TEZ/IVA N = 200
PEx requiring hospitalization	Subjects with events, n (%)	27 (13.3)	7 (3.5)
	Number of events	32	9
	Estimated event rate per year	0.24	0.07
	Rate ratio (95% CI)	--	0.29 (0.14, 0.61)
	<i>P</i> value versus placebo	--	0.0010
Time-to-first PEx requiring hospitalization	Subjects with events, n (%)	27 (13.3)	7 (3.5)
	Hazard ratio (95% CI)	--	0.25 (0.11, 0.58)
	<i>P</i> value versus placebo	--	0.0011
	Probability of event-free survival (95% CI)		
	24 weeks	0.867 (0.812, 0.907)	0.965 (0.927, 0.983)
	<i>P</i> value from log-rank test	--	0.0004
PEx requiring IV antibiotic therapy	Subjects with events, n (%)	42 (20.7)	9 (4.5)
	Number of events	51	11
	Estimated event rate per year	0.36	0.08
	Rate ratio (95% CI)	--	0.22 (0.11, 0.43)
	<i>P</i> value versus placebo	--	<0.0001
Time-to-first PEx requiring IV antibiotic therapy	Subjects with events, n (%)	42 (20.7)	9 (4.5)
	Hazard ratio (95% CI)	--	0.19 (0.09, 0.39)
	<i>P</i> value versus placebo	--	<0.0001
	Probability of event-free survival (95% CI)		
	24 weeks	0.793 (0.731, 0.843)	0.955 (0.915, 0.976)
	<i>P</i> value versus placebo	--	<0.0001
PEx requiring hospitalization or IV antibiotic therapy	Subjects with events, n (%)	42 (20.7)	9 (4.5)
	Number of events	52	11
	Estimated event rate per year	0.37	0.08
	Rate ratio (95% CI)	--	0.22 (0.11, 0.42)
	<i>P</i> value versus placebo	--	<0.0001
Time-to-first PEx requiring	Subjects with events, n (%)	42 (20.7)	9 (4.5)
	Hazard ratio (95% CI)	--	0.19 (0.09, 0.39)
	<i>P</i> value versus placebo	--	<0.0001

Fonte: Extraído de referência 3

Concentração de cloro no suor

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta no cloro do suor de -0,4 (IC95% -2,2 a 1,4) no grupo placebo, e de -42,2 (IC95% -44,0 a -40,4) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -41,8; IC95% -44,4 a -39,3; $p < 0,0001$).

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

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de -2,7 (IC95% -4,6 a -0,8) no grupo placebo, e de 17,5 (IC95% 15,6 a 19,5) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 20,2; IC95% 17,5 a 23,0; $p < 0,0001$).

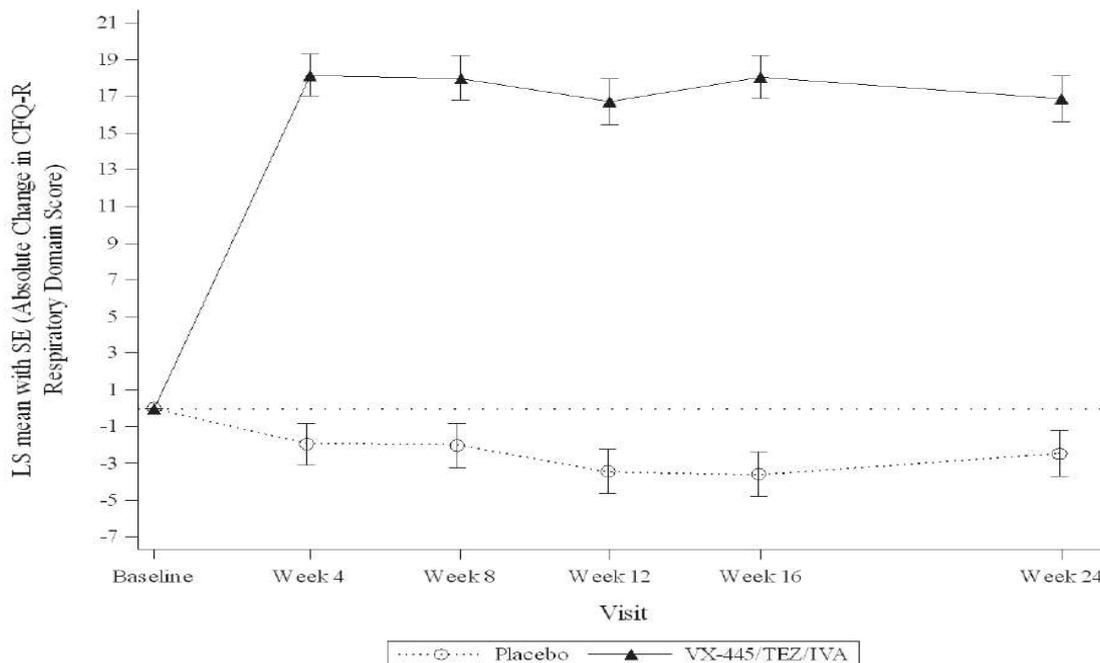
Estes dados podem ser observados na Tabela 15 e na Figura 10.

Tabela 15: Variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR

	Placebo N = 203	VX-445/TEZ/IVA N = 200
Baseline		
n	203	200
Mean (SD)	70.0 (17.8)	68.3 (16.9)
Absolute change through Week 24		
n	203	200
LS mean (SE)	-2.7 (1.0)	17.5 (1.0)
95% CI of LS mean	(-4.6, -0.8)	(15.6, 19.5)
LS mean difference, 95% CI	--	20.2 (17.5, 23.0)
P value versus placebo	--	<0.0001

Fonte: Extraído de referência 3

Figura 10: *Variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR*



Fonte: Extraído de referência 3

Índice de massa corporal

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta no índice de massa corporal de 0,09 (IC95% -0,05 a 0,22), no grupo placebo, e de 1,13 (IC95% 0,99 a 1,26), no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 1,04; IC95% 0,85 a 1,23; $p < 0,0001$).

Segurança (estudo VX17-445-102)

Um total de 403 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Observaram-se eventos adversos em 193/201 doentes (96%) no grupo placebo, e em 188/202 doentes (93,1%) no grupo elexacaftor.

Observaram-se eventos adversos graves em 42/201 doentes (20,9%) no grupo placebo, e em 28/202 doentes (13,9%) no grupo elexacaftor. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o

Kaftrio (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)

tratamento em 2/201 doentes (1,0%) no grupo placebo, e em 6/202 doentes (3,0%) no grupo elexacaftor.

Interromperam o tratamento por eventos 0/201 doentes (0%), no grupo placebo, e em 2/202 doentes (1,0%), no grupo elexacaftor.

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

Estes dados podem ser observados na Tabela 16.

Tabela 16: Eventos adversos

	Placebo N = 201 n (%)	VX-445/TEZ/IVA N = 202 n (%)
Number of AEs (total)	1287	1098
Subjects with any AEs	193 (96.0)	188 (93.1)
Subjects with AEs by strongest relationship		
Not related	83 (41.3)	53 (26.2)
Unlikely related	58 (28.9)	39 (19.3)
Possibly related	46 (22.9)	86 (42.6)
Related	6 (3.0)	10 (5.0)
Subjects with AEs by maximum severity		
Mild	53 (26.4)	67 (33.2)
Moderate	125 (62.2)	102 (50.5)
Severe	14 (7.0)	19 (9.4)
Life-threatening	1 (0.5)	0
Missing	0	0
Subjects with AEs leading to study drug discontinuation	0	2 (1.0)
Subjects with AEs leading to study drug interruption	10 (5.0)	19 (9.4)
Subjects with Grade 3/4 AEs	15 (7.5)	19 (9.4)
Subjects with related AEs ^a	52 (25.9)	96 (47.5)
Subjects with SAEs	42 (20.9)	28 (13.9)
Subjects with related SAEs ^a	2 (1.0)	6 (3.0)
Subjects with AEs leading to death	0	0

Fonte: Extraído de referência 3

A incidência dos eventos adversos mais frequentes encontra-se representada na Tabela 17.

O elexacaftor esteve associado a uma maior proporção de doentes com transaminases elevadas (ALT 5,9% vs 0,5%), CK elevado (5,0% vs 1,0%), bilirrubinas elevadas (3,0% vs 0%), e *rash* (5,4% vs 1,5%),

Tabela 17: *Eventos adversos mais frequentes (estudo VX17-445-102)*

PT	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA
	N = 88 n (%)	N = 87 n (%)
Subjects with any AEs	81 (92.0)	77 (88.5)
Headache	18 (20.5)	25 (28.7)
Nasopharyngitis	13 (14.8)	17 (19.5)
Cough	23 (26.1)	11 (12.6)
Oropharyngeal pain	7 (8.0)	11 (12.6)
Infective PEx of CF	36 (40.9)	10 (11.5)
Sputum increased	16 (18.2)	10 (11.5)
Upper respiratory tract infection	5 (5.7)	9 (10.3)
Diarrhea	7 (8.0)	8 (9.2)
Productive cough	3 (3.4)	8 (9.2)
Rash	0	7 (8.0)
ALT increased	1 (1.1)	6 (6.9)
Nasal congestion	0	6 (6.9)
AST increased	0	5 (5.7)
Abdominal pain	7 (8.0)	4 (4.6)
Hemoptysis	6 (6.8)	3 (3.4)
Bacterial test positive	5 (5.7)	1 (1.1)

Fonte: Extraído de referência 3

Estudo VX18-445-104⁵

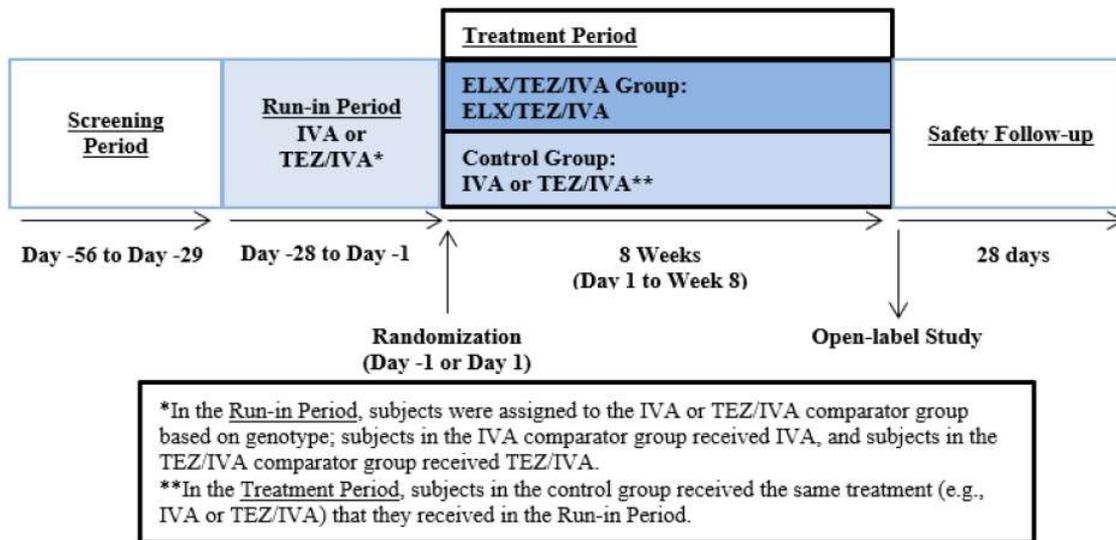
Desenho de estudo

O estudo VX18-445-104⁵ 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.

Kaftrio (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)

O desenho do estudo pode ser observado na Figura 11.

Figura 11: *Desenho do estudo VX18-445-104*



Fonte: Extraído de referência 4

Critérios 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 no gene, 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 11).

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 ≥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 (ver Figura 11).

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*.

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 (estudo VX18-445-104)*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 18.

Tabela 18: 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 4

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 19.

Tabela 19: 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 4

Eficácia (estudo VX18-445-104)

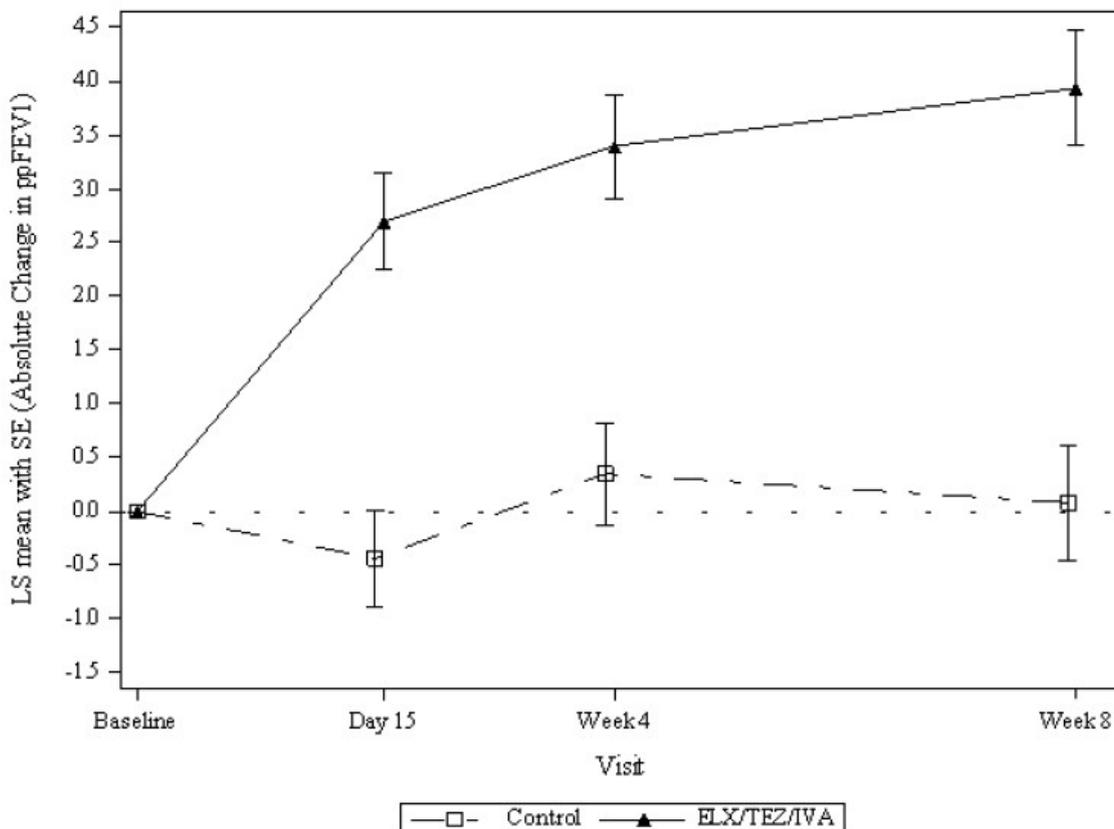
Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto

Até à semana 8, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 3,7 (IC95% 2,8 a 4,6) no grupo elexacaftor ($p < 0,0001$).

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; $p < 0,0001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 12.

Figura 12: *Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto*



Fonte: Extraído de referência 4

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; $p < 0,0001$).

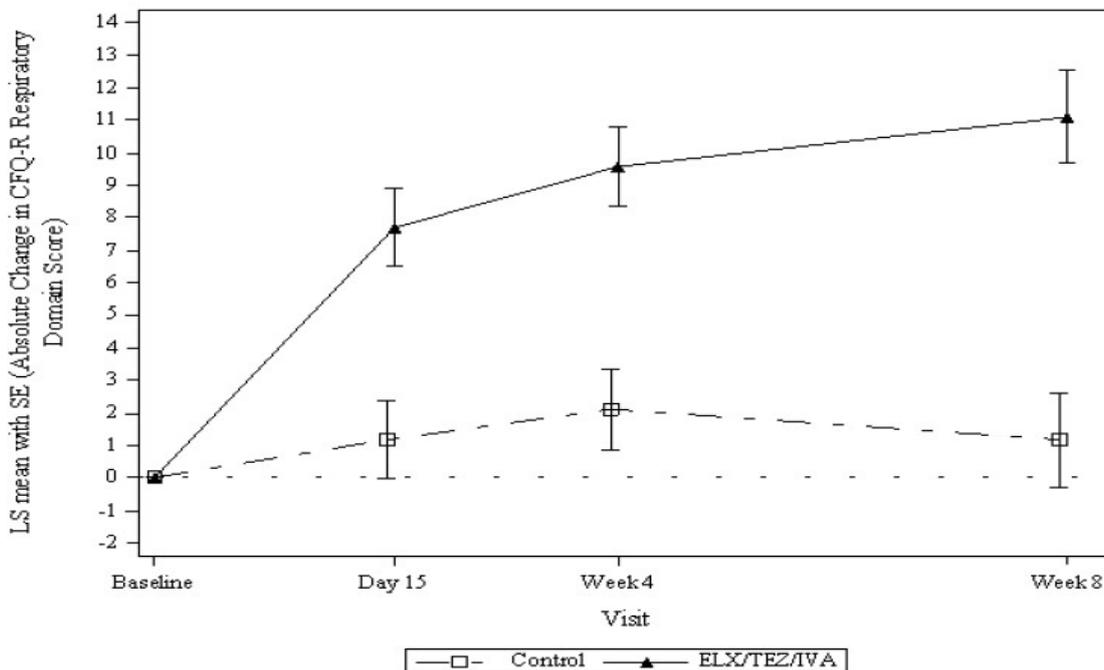
Estes dados podem ser observados na Tabela 20 e na Figura 13.

Tabela 20: 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 4

Figura 13: *Variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR*



Fonte: Extraído de referência 4

Segurança (estudo VX18-445-104)

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 21.

Tabela 21: *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 4

A incidência dos eventos adversos mais frequentes encontra-se representada na Tabela 22.

Tabela 22: *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 4

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Doentes com fibrose quística homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR (subpopulação 1)

O benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, foi depois analisado para cada medida de resultado. A evidência submetida incluía dois estudos (VX17-445-103 e VX18-445-109) com desenho semelhante, mas não foi submetida nenhuma análise de síntese dos dois estudos. O estudo VX17-445-103 foi um estudo de curta duração, com quatro semanas de seguimento, pelo que foi considerado como não relevante para a presente avaliação. Por este motivo não será mais referido neste relatório. A matriz de avaliação previa a comparação de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, com melhores cuidados de suporte. Contudo, o estudo submetido (VX18-445-109) usou como comparador tezacaftor-ivacaftor. Concluiu-se que a utilização deste comparador, em comparação com o comparador selecionado (melhores cuidados de suporte), não favorecia elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, tendo considerado que era aceitável utilizar os resultados deste estudo para avaliar a comparação de interesse.

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, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à mortalidade global.

Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a 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 24, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 1,0 (IC95% -0,4 a 2,4) no grupo controlo, e de

Kaftrio (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)

11,2 (IC95% 9,8 a 12,6) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 10,2; IC95% 8,2 a 12,1; $p < 0,0001$). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-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.

Hospitalização

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

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

Sintomas (por exemplo dispneia) e sinais respiratórios

Este parâmetro não foi reportado, pelo que não foi possível avaliar como é que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a 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, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação a sintomas e sinais respiratórios.

Índice de massa corporal (IMC)

Este parâmetro não foi reportado, pelo que não foi possível avaliar como é que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a 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, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à evolução do índice de massa corporal.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR), favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta na pontuação na pontuação do CFQ-R DR de 1,2 (IC95% -1,7 a 4,2) no grupo controlo, e de 17,1 (IC95% 14,1 a 20,1) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 15,9; IC95% 11,7 a 20,1; $p < 0,0001$). Esta diferença é clinicamente relevante. Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida.

Eventos adversos

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos em 81/88 doentes (92%) no grupo controlo, e em 77/87 doentes (88,5%) no grupo elexacaftor.

Eventos adversos graves

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, apresentou uma incidência de eventos adversos graves semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 14/88 doentes (15,9%) no grupo controlo, e em 5/87 doentes (5,7%) no grupo elexacaftor.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, apresentou um número de descontinuações de tratamento por eventos adversos semelhante ao controlo. Interromperam o tratamento por eventos adversos 2/88 doentes (2,3%) no grupo controlo, e em 1/87 doentes (1,1%) no grupo elexacaftor.

Doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR (subpopulação 2)

O benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, foi depois analisado para cada *medida de resultado*. A evidência submetida incluía dois estudos (VX17-445-102 e VX18-445-104) com desenho semelhante, mas não foi submetida nenhuma análise de síntese dos dois estudos. O estudo VX17-445-104 foi um estudo de curta duração, com oito semanas de seguimento, pelo que foi considerado como não relevante para a presente avaliação. Por este motivo não será mais referido neste relatório.

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, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à mortalidade global, na população de doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de -0,4 (IC95% -1,5 a 0,7) no grupo placebo, e de 13,9 (IC95% 12,8 a 15,0) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 14,3; IC95% 12,7 a 15,8; $p < 0,0001$). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a 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, na população de doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Hospitalização

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação às hospitalizações por exacerbação pulmonar, favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Até à semana 24, necessitaram de hospitalização 27 doentes (13,3%), no grupo placebo, e 7 doentes (3,5%), no grupo elexacaftor (razão de taxas 0,29; IC95% 0,14 a 0,61; $p = 0,001$). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de

suporte isoladamente, em relação ao número de hospitalizações por exacerbação pulmonar, na população de doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Número de exacerbações pulmonares

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em comparação com a melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação ao número de exacerbações pulmonares, favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Até à semana 24, 76 doentes (37,4%) no grupo placebo, e 31 doentes (15,5%) no grupo elexacaftor tiveram exacerbações. No grupo placebo, observaram-se 113 exacerbações, e no grupo elexacaftor observaram-se 41 exacerbações. A taxa anual de exacerbações foi de 0,98 no grupo placebo, e de 0,37 no grupo elexacaftor (razão de taxas: 0,37; IC95% 0,25 a 0,55; $p < 0,0001$). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação a número de exacerbações pulmonares, na população de doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Consumo de medicamentos para doença pulmonar

Não foram submetidos 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, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação ao consumo de medicamentos para doença pulmonar, na população de doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Sintomas (por exemplo dispneia) e sinais respiratórios

Este parâmetro não foi reportado, pelo que não foi possível avaliar como é que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a 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, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação a sintomas e sinais respiratórios, na população de doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Índice de massa corporal (IMC)

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em comparação com a melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à evolução do índice de massa corporal, favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta no índice de massa corporal de 0,09 (IC95% -0,05 a 0,22) no grupo placebo, e de 1,13 (IC95% 0,99 a 1,26) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 1,04; IC95% 0,85 a 1,23; $p < 0,0001$). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à evolução do índice de massa corporal, na população de doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR), favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de -2,7 (IC95% -4,6 a -0,8) no grupo placebo, e de 17,5 (IC95% 15,6 a 19,5) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 20,2; IC95% 17,5 a 23,0; $p < 0,0001$). Esta diferença é clinicamente relevante. Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida, na população de doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Eventos adversos

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante ao control. Observaram-se eventos adversos em 193/201 doentes (96%) no grupo placebo, e em 188/202 doentes (93,1%) no grupo elexacaftor.

Eventos adversos graves

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, apresentou uma incidência de eventos adversos graves semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 42/201 doentes (20,9%) no grupo placebo, e em 28/202 doentes (13,9%) no grupo elexacaftor. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 2/201 doentes (1,0%), no grupo placebo, e em 6/202 doentes (3,0%), no grupo elexacaftor.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, apresentou um número de descontinuações de tratamento por eventos adversos semelhante ao controlo. Interromperam o tratamento por eventos 0/201 doentes (0%), no grupo placebo, e em 2/202 doentes (1,0%), no grupo elexacaftor.

7. Qualidade da evidência submetida

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

Na população homocigótica, a qualidade da evidência foi classificada como baixa para a medida de resultado 'mortalidade', e como moderada para todas as outras medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 7). Esta classificação significa moderada certeza de resultados. 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.

Na população heterocigótica, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para a medida de resultado 'mortalidade', e como alta para todas as outras medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como alta (Tabelas 23 e 24). Esta classificação significa elevada certeza de resultados. Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está muito próximo das estimativas de efeito.

Tabela 23: Tabela perfil de evidência por *medida de resultado (sub-população 1)*

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros						
Mortalidade global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Não*	NA	Baixa	crítico	1
Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	importante	1
Hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Número de exacerbações pulmonares	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Alteração do índice de massa corporal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	crítico	1
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	crítico	1
Nº de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	importante	1
Nº eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	crítico	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	crítico	1

*Tamanho da amostra inferior ao Tamanho Ótimo de Informação (TOI). Sem poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos; **Comparador não coincidindo com o comparador selecionado (melhores cuidados de suporte)

Tabela 24: Tabela perfil de evidência por *medida de resultado (sub-população 2)*

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros						
Mortalidade global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	NA	moderada	crítico	1
Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	importante	1
Hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Número de exacerbações pulmonares	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Alteração do índice de massa corporal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	crítico	1
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	crítico	1
Nº de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	importante	1
Nº eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	crítico	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	crítico	1

*Tamanho da amostra inferior ao Tamanho Ótimo de Informação (TOI). Sem poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos;

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, “*para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, 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)*”.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, em duas populações: Doentes com 12 ou mais anos de idade, com fibrose quística, homozigotos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose quística (CFTR) (subpopulação 1), em que a intervenção era elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, em combinação com melhores cuidados de suporte, e o comparador melhores cuidados de suporte isoladamente; e doentes com 12 ou mais anos de idade, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene regulador da CFTR (subpopulação 2), em que a intervenção era elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a 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, o Titular de AIM submeteu dois estudos na população homozigótica (VX17-445-103 e VX18-445-109) comparando ELX/TEZ/IVA com TEZ/IVA, e dois estudos na população heterozigótica, um estudo comparando ELX/TEZ/IVA com placebo (VX17-445-102), e um estudo comparando ELX/TEZ/IVA com TEZ/IVA (VX18-445-104). Submeteu também um estudo de extensão (VX17-445-105) dos estudos 102 e 103.

Na população homozigótica, os dois estudos (VX17-445-103 e VX18-445-109) apresentavam um desenho semelhante, mas não foi submetida nenhuma análise de síntese dos dois estudos. Contudo, como o estudo VX17-445-103 foi um estudo de curta duração, com quatro semanas de seguimento, foi considerado não relevante para as conclusões da presente avaliação. A matriz de avaliação previa a comparação de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, com melhores cuidados de suporte. No entanto, o estudo submetido (VX18-445-109) usou como comparador tezacaftor-ivacaftor. Concluiu-se que a utilização deste comparador, em comparação com a utilização do comparador selecionado (melhores cuidados de suporte), não favorecia elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, tendo

considerado que era aceitável utilizar os resultados deste estudo para avaliar a comparação de interesse.

Na população heterozigótica, os dois estudos submetidos (VX17-445-102 e VX18-445-104) também apresentavam um desenho semelhante, não tendo sido submetida nenhuma análise de síntese destes dois estudos. Contudo, o estudo VX17-445-104, por ser um estudo de curta duração, com oito semanas de seguimento, foi considerado não relevante para as conclusões da presente avaliação.

Na população homozigótica (subpopulação 1), o estudo VX18-445-109³ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 35 centros da Austrália, Reino Unido, Alemanha, e Bélgica (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 176 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística, homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, com duração de 24 semanas, 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= 88), ou tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n=88), e avaliou o efeito na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na qualidade de vida, avaliada pela pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R). O estudo mostrou que o elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte, em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, apresentava diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR), e em relação à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Observou-se uma melhoria na qualidade de vida ao fim de 24 semanas: a variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR foi de 1,2 (IC95% -1,7 a 4,2) no grupo controlo e de 17,1 (IC95% 14,1 a 20,1) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 15,9; IC95% 11,7 a 20,1; p<0,0001). Esta diferença é clinicamente relevante. Adicionalmente, até à semana 24, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de 1,0 (IC95% -0,4 a 2,4) no grupo controlo e de 11,2 (IC95% 9,8 a 12,6) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 10,2; IC95% 8,2 a 12,1; p<0,0001). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida e à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto.

Em relação à avaliação na população homocigótica para a mutação F508del observaram-se desvios significativos em relação à avaliação programada, não tendo sido possível comparar o efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado clinicamente relevantes: hospitalizações, número de exacerbações pulmonares, e sintomas e sinais respiratórios. A qualidade da evidência foi, para a maioria das medidas de resultado disponíveis, de razoável qualidade.

Na população heterocigótica (subpopulação 2), o estudo VX18-445-102³ foi um estudo multicêntrico, com 24 semanas de duração, que teve lugar em 110 centros da Austrália, EUA, Canadá, e Europa (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 403 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística, heterocigotos 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= 200), ou placebo (n= 203), e avaliou o efeito do tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1). O estudo mostrou que o elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte, em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, apresentava diferença estatisticamente significativa, favorecendo elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, em relação à qualidade de vida avaliada pela pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR), número de exacerbações pulmonares, número de hospitalizações por exacerbação pulmonar, variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, e índice de massa corporal. De facto, observou-se uma melhoria na qualidade de vida, avaliada às 24 semanas, com uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de -2,7 (IC95% -4,6 a -0,8) no grupo placebo e de 17,5 (IC95% 15,6 a 19,5) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 20,2; IC95% 17,5 a 23,0; p<0,0001). Esta diferença é clinicamente relevante. De salientar ainda que, até à semana 24, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor esteve associado a um menor número de exacerbações pulmonares e de hospitalizações por exacerbação pulmonar: 76 doentes (37,4%) no grupo placebo e 31 doentes (15,5%) no grupo elexacaftor tiveram exacerbações pulmonares; no grupo placebo, observaram-se 113 exacerbações, e no grupo elexacaftor observaram-se 41 exacerbações; a taxa anual de exacerbações pulmonares foi de 0,98 no grupo placebo, e de 0,37 no grupo elexacaftor (razão de taxas: 0,37; IC95% 0,25 a 0,55; p<0,0001). Até à semana 24, necessitaram de hospitalização 27 doentes (13,3%) no grupo placebo, e 7 doentes (3,5%) no grupo elexacaftor (razão de taxas 0,29; IC95% 0,14 a 0,61; p= 0,001). Adicionalmente, em relação à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto,

observou-se às 24 semanas uma variação de 0,4 (IC95% -1,5 a 0,7) no grupo placebo e de 13,9 (IC95% 12,8 a 15,0) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 14,3; IC95% 12,7 a 15,8; $p < 0,0001$).

Em relação à avaliação na população heterozigótica para a mutação F508del, não se observaram desvios significativos em relação à avaliação programada. A qualidade da evidência foi, para a maioria das medidas de resultado, de boa qualidade.

A evidência submetida apresentava, contudo, alguma informação em falta.

À data de inclusão dos doentes nos estudos VX18-445-109 (homozigóticos) e VX17-445-102 (heterozigóticos), os doentes recebiam antibióticos e medicação inalada como tratamento sintomático da fibrose quística. A maior parte dos doentes continuou a receber estes tratamentos durante o estudo como terapêutica concomitante, mas não existe informação sobre os doentes que mantiveram, alteraram, ou descontinuaram esta medicação nos dois braços de tratamento.

As análises de eficácia utilizaram o modelo de efeitos-mistos para medidas repetidas, usando como variável dependente a variável de interesse. O modelo incluiu o tratamento, visita, e interação tratamento-visita como efeitos fixos, mas nos diferentes estudos utilizou diferentes covariáveis. Por exemplo, no estudo 102 utilizou, como covariáveis, o grupo etário (<18 vs \geq 18 anos), o sexo, e a percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, e no estudo 109 utilizou, como covariáveis, o grupo etário (<18 vs \geq 18 anos), tratamento prévio (sim vs não), e a percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo. Não foi suficientemente fundamentada esta diferença.

A principal limitação da evidência submetida é a falta de informação sobre o efeito comparativo do tratamento a longo prazo.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, “para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, 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)”.

Na população com fibrose quística homozigótica para a mutação F508del, existe indicação de valor terapêutico acrescentado de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, pelo que, no caso de avaliação fármaco-económica favorável, recomendou-se o financiamento nesta população.

Na população com fibrose quística heterozigótica para a mutação F508del, existe demonstração de valor terapêutico acrescentado de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, pelo que, no caso de avaliação fármaco-económica favorável, recomendou-se também o financiamento nesta população.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Na população homozigótica (subpopulação 1), o estudo VX18-445-109, que foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 35 centros da Austrália, Reino Unido, Alemanha, e Bélgica (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 176 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística, homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, com duração de 24 semanas, 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= 88), ou tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n=88), indicou que o tratamento com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor esteve associado melhor qualidade de vida avaliada pelo domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (diferença entre grupos de 15,9; IC95% 11,7 a 20,1; p<0,0001).

- Na população heterozigótica (subpopulação 2), o estudo VX18-445-102, que foi um estudo multicêntrico, com 24 semanas de duração, que teve lugar em 110 centros da Austrália, EUA, Canadá, e Europa (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 403 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= 200), ou placebo (n= 203), mostrou que o tratamento com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor esteve associado melhor qualidade de vida avaliada pelo domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (diferença entre grupos de 20,2; IC95% 17,5 a 23,0; $p < 0,0001$), menor número de exacerbações pulmonares (razão de taxas: 0,37; IC95% 0,25 a 0,55; $p < 0,0001$) e menor necessidade de hospitalização (razão de taxas 0,29; IC95% 0,14 a 0,61; $p = 0,001$).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização do Kaftrio (elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor) + Kalydeco (ivacaftor) no tratamento de doentes com fibrose quística (FQ) com 12 ou mais anos homocigóticos para a mutação F508del ou heterocigóticos para a F508del, com uma mutação de função mínima. Estes custos e benefícios clínicos foram avaliados por comparação com a melhor terapêutica de suporte, na perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foi desenvolvido um modelo de simulação individual de transição entre estádios. O modelo simula a evolução de duas coortes de doentes, uma em cada braço terapêutico, com características basais idênticas, num horizonte temporal correspondente ao tempo de vida dos doentes.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base num painel de peritos e bases de dados administrativas, e valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do Kaftrio (elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor) + Kalydeco (ivacaftor) em comparação com a melhor terapêutica de suporte.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Na população com fibrose quística homocigótica para a mutação F508del, existe indicação de valor terapêutico acrescentado de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente.

Na população com fibrose quística heterocigótica para a mutação F508del, existe demonstração de valor terapêutico acrescentado de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, associado a ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de

Kaftrio (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)

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. Clinical Study Report. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del mutation (F/F). Version 1.0. 18 June 2019 (VX17-445-103);
2. Clinical Study Report. A phase 3b, randomized, double-blind, controlled study evaluating efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis subjects, homozygous for F508del. Version 1.0. 16 October 2020 (VX18-445-109);
3. Clinical Study Report. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF) [VX17-445-102];
4. 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)

Kaftrio (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)