

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

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

Regime de associação para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idades entre 6 e 11 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística CFTR

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

<INSERIR DATA DE ENVIO PARA PUBLICAÇÃO DO RELATÓRIO NO FORMATO DD/MM/AAAA>

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: DD/MMM/AAAA

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): (Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor) + Ivacaftor

Nome do medicamento: Kaftrio + Kalydeco

Apresentação(ões):

- Kaftrio – 56 comprimidos revestidos por película, doseados a 37.5 mg + 25 mg + 50 mg,
- n.º registo 5829163;
- 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 75 mg, n.º registo 5803267;
- Kalydeco - 28 comprimidos revestidos por película, doseados a 150 mg, n.º registo 5762521;

Titular da AIM: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Regime de associação para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kaftrio (Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor), em associação com Kalydeco (Ivacaftor) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica:

Kaftrio é indicado num regime de associação com ivacaftor comprimidos para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR).

Concluiu-se que existe sugestão de que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação aos comparadores de interesse, na indicação avaliada.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Não aplicável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

A doença é causada por uma mutação no gene CFTR que codifica a proteína CFTR, um canal de cloreto encontrado na superfície das células epiteliais em vários órgãos. A mutação F508del é a mutação mais frequente entre a população com fibrose quística.

Em Portugal, a prevalência de fibrose quística (FQ) varia entre 1 em 6.000 a 1 em 8.000 nascimentos (Sousa et al., 2015; Pereira et al., 2013). Além disso, após a implementação do rastreio neonatal em 2014, estima-se que 1 em 1.700 recém-nascidos terá FQ. De acordo com os dados mais atualizados, o número atual de pacientes com FQ é de aproximadamente 350 (Referenciação, Rede Nacional de Especialidade Hospitalar). Em 2012, os doentes com a mutação F508del do gene CFTR representaram 63% dos doentes com FQ em Portugal. Dessa população, 48% eram homozigotos (Pereira et al., 2013). Os doentes homozigóticos F508del não produzem praticamente nenhuma proteína CFTR funcional na superfície epitelial. Assim, a mutação F508del, a mais frequente, é uma mutação muito complexa que resulta na produção de proteína defeituosa que, por sua vez, é retida no retículo endoplasmático e não na superfície celular. A pequena quantidade de proteína defeituosa que atinge a superfície celular tem uma abertura de canal defeituosa, isto é, não funciona adequadamente e é muito rapidamente removida da superfície da célula.

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

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

A deterioração gradual da função pulmonar, o número de infecções broncopulmonares e a desnutrição são os fatores que têm maior impacto na morbilidade e também são fatores prognósticos independentes de mortalidade na FQ (Liou et al., 2001). Por esta razão, os principais objetivos do tratamento são a manutenção da função pulmonar, a redução das 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 financiados 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) a partir dos 2 anos 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 avaliado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor “para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR)”.

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

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
-----------	-------------	------------

Doentes com idade entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, que são homozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR)	▪ Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor + Melhor terapêutica de suporte	▪ Lumacaftor + ivacaftor + Melhor terapêutica de suporte
Doentes com idade entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, que são heterozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR)	▪ Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor + Melhor terapêutica de suporte	▪ Melhor terapêutica de suporte

Termos de comparação¹

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<u>ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor:</u> Para doentes com idades entre 6 a <12 anos com peso <30 kgs, cada comprimido contém 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor e 50 mg de elexacaftor. Kaftrio é tomado em associação com ivacaftor 75 mg comprimidos. Para doentes com idades entre 6 a <12 anos com peso ≥30 kg, cada comprimido contém 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor e 100 mg de elexacaftor. Kaftrio é tomado em associação com ivacaftor 150 mg comprimidos. A dose diária recomendada é de dois comprimidos de Kaftrio da dosagem adequada, de manhã, com alimentos contendo gordura e um comprimido de ivacaftor na dosagem adequada, à noite, cerca de 12 horas mais tarde.
	Medicamento comparador	<u>lumacaftor + ivacaftor:</u> 2 comprimidos de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em intervalos de 12 horas.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	- NA
	Medicamento comparador	- NA

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

As medidas de resultado definidas encontram-se na Tabela 3. Foram classificadas as medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”. Foram consideradas críticas, 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

Qualidade de vida relacionada com a saúde	9	crítico
Hospitalização	8	crítico
Exacerbações pulmonares	8	crítico
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	7	crítico
Alteração do FEV1 previsto	6	importante
Outros parâmetros espirométricos (por exemplo, alteração da capacidade vital)	6	importante
Progressão estato-ponderal	7	crítico
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica	4	importante
Eventos adversos graves	8	crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	crítico
Nº de eventos adversos	6	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O Titular da AIM submeteu quatro estudos: um estudo de braço único que avaliou a segurança de ELX/TEZ/IVA na população heterozigótica (genótipos F/F e F/MF), em crianças entre os 6 e os 11 anos (VX18-445-106⁵); um estudo de extensão do estudo 106 ainda a decorrer (VX18-445-107); um estudo de fase 3b, aleatorizado, em dupla ocultação, que compara ELX/TEZ/IVA com placebo, na população heterozigótica (genótipos F/F e F/MF), em crianças entre os 6 e os 11 anos (VX19-445-116); e um estudo de prolongamento do estudo 116 ainda a decorrer (VX20-445-119).

Foi considerado que os estudos VX18-445-107 e VX20-445-119 não eram informativos para a tomada de decisão por serem estudos não aleatorizados, não comparativos, de prolongamento dos estudos 106 e 116, respetivamente, para avaliar segurança, que ainda se encontram a decorrer. Considerou-se ainda

que o estudo VX18-445-106 não era relevante para a presente avaliação por ser um estudo não comparativo, de braço único.

Por esse motivo apenas o estudo VX19-445-116 foi considerado relevante para a presente avaliação.

Constatou-se que não foi submetido nenhum estudo na população de doentes com idade entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, que são homozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), ou seja, na subpopulação 1.

Descrição do estudo avaliado

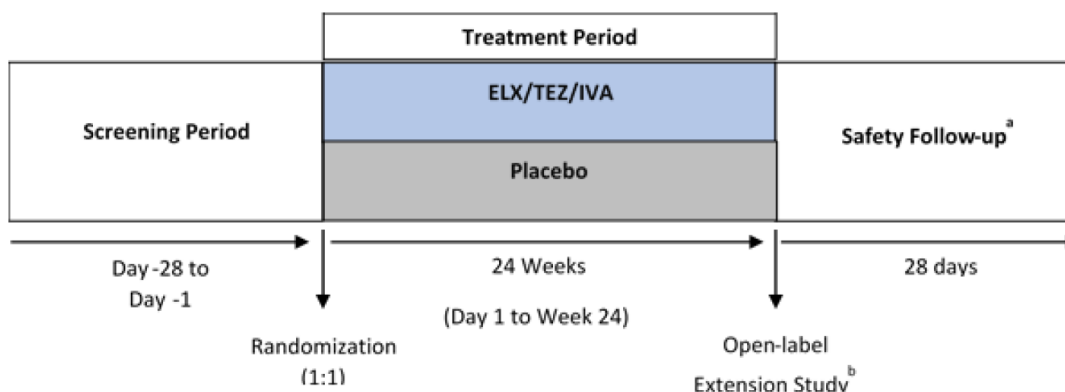
Estudo VX19-445-116²

Desenho de estudo

O estudo VX19-445-116² foi um estudo multicêntrico, com 24 semanas de duração, que teve lugar em 34 centros da Austrália, Canadá, Israel, Suíça, Reino Unido, Dinamarca, França, Alemanha, Holanda, e Espanha (Portugal não participou), de fase 3b, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 121 doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR sem resposta a ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem elexacaftor /tezacaftor / ivacaftor (n= 60), ou placebo [n= 61], e avaliou o efeito do tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, do Lung Clearance Index (LCI_{2,5}).

O desenho do estudo pode ser observado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo VX19-445-116*



Fonte: Extraído de referência 2

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter entre 6 e 11 anos, com diagnóstico confirmado de fibrose quística feito pelo investigador, ser heterozigotos para a mutação F508del com mutação de bloqueio ou de função residual (genótipo F/MF) e não terem respondido a tratamento com ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor, apresentarem uma percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (ppFEV1) superior ou igual a 70%, e apresentarem fibrose quística estável. Tinham ainda de apresentar uma LCI_{2,5} superior ou igual a 7,5.

As mutações “MF” inclui um subgrupo alargado de mutações de função mínima que não respondem a tratamento com ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor, e foram definidas por sequenciação genética ou falta de resposta in vitro. A falta de resposta in vitro inclui um transporte de cloro basal que é inferior a 10% do observado no CFTR wildtype, ou um aumento no transporte de cloro inferior a 10% após adição de ivacaftor ou tezacaftor-ivacaftor.

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 1).

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

A aleatorização foi feita através de um sistema centralizado de resposta-voz interativo, e foi estratificada de acordo com o valor de LCI_{2,5} basal (<10 vs ≥10), e peso basal (<30 Kg vs ≥30 Kg).

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, a uma de duas intervenções: elexacaftor /tezacaftor / ivacaftor ou placebo. As doses da medicação de estudo estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4: medicação de estudo

Treatment Group	ELX Dosage	TEZ Dosage	IVA Dosage
Weight at Screening Visit			
ELX/TEZ/IVA			
<30 kg	100 mg qd	50 mg qd	75 mg q12h
≥30 kg	200 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h
Placebo	0 mg	0 mg	0 mg

ELX: elexacaftor; IVA: ivacaftor; q12h: every 12 hours; qd: once daily; TEZ: tezacaftor

Fonte: Extraído de referência 2

Os comprimidos dos medicamentos de estudos foram administrados como descrito na Tabela 5.

Tabela 5: administração da medicação de estudo

Subject Weight at Screening	Tablet Strength	Time	Number of Tablets Taken
<30 kg	50-mg ELX/25-mg TEZ/37.5-mg IVA	AM	2 tablets
	75-mg IVA	PM	1 tablet
≥30 kg	100-mg ELX/50-mg TEZ/75-mg IVA	AM	2 tablets
	150-mg IVA	PM	1 tablet

ELX: elexacaftor; IVA: ivacaftor; TEZ: tezacaftor

Durante o período em dupla ocultação os doentes tiveram nove visitas (dias 1, 3 e 15, e semanas 4, 8, 12, 16, 20, e 24). Foram realizadas espirometrias no basal, dias 1 e 15, e semanas 4, 8, 16, e 24, foi medido o LCI_{2,5} no basal, dias 1 e 15, e semanas 4, 8, 16, e 24, foi medida a concentração de cloro no suor no basal, dias 1 e 15, e semanas 4, 8, 16, e 24, e foi aplicado o questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* no basal, e semanas 4, 8, 16, e 24. Neste questionário as pontuações variam entre 0 e 100, com as pontuações mais altas indicando melhor qualidade de vida. A diferença mínima clinicamente significativa é de 10 pontos.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a variação média absoluta do *Lung Clearance Index* (LCI_{2,5}) entre o basal e a semana 24. O *Lung Index Clearance* era efetuado usando um circuito fechado em que o doente

inala o conteúdo de um saco que contém uma mistura de ar e de gás de teste. Os doentes iniciam o teste com 5 a 6 inalações profundas seguidas de respiração tidal que é mantida até que a eliminação do gás expirado atinja uma concentração inferior a 2,5% do volume inicial. O teste avalia as curvas de eliminação do gás.

As medidas de efeito secundárias incluíram a variação média absoluta do cloro no suor, entre o basal e a semana 24, entre grupos de tratamento; a variação média absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo, entre o basal e a semana 24, entre grupos de tratamento; e a variação absoluta da pontuação do domínio respiratório do CFQ-R entre o basal e a semana 24, entre grupos de tratamento.

Análise estatística

Estimou-se que seriam necessários 108 doentes (54 doentes por grupo de tratamento), assumindo uma perda para seguimento de 10%, para o estudo ter um poder de 90% para detetar uma diferença entre grupos de tratamento, na variação absoluta no $LCI_{2,5}$, entre o basal e a semana 24, de -1,0, a um nível de significância de 0,05 (bilateral).

A análise primária foi efetuada usando o modelo de efeitos-mistos para medidas repetidas, usando como variável dependente a variação média absoluta do $LCI_{2,5}$ entre o basal e a semana 24 (utilizando os dados das visitas basal, dias 1 e 15, e semanas 4, 8, 16, e 24). O modelo incluiu o tratamento, visita, e interação tratamento-visita como efeitos fixos; e o $LCI_{2,5}$ e peso (<30 vs ≥ 30) basais como covariáveis.

A análise estatística das medidas de resultado secundárias utilizou a mesma metodologia que foi utilizada na análise do efeito do tratamento na medida de resultado primária.

Os dados em falta não foram imputados.

Excetuando o efeito do tratamento na medida de resultado primária, não foi feito qualquer ajuste para multiplicidade.

Foram definidas as seguintes populações de análise: população intenção-de-tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados e que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo: esta população foi usada para listagem de dados individuais dos doentes e nas Tabelas com o fluxo dos doentes.

População do conjunto de análise completa (Full Analysis Set – FAS), que incluiu todos os doentes aleatorizados que tinham a mutação do alelo CFTR pretendida, e que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo: esta população foi usada para resumir as características basais (demográficas e clínicas) e para todas as análises de eficácia.

Resultados

Fluxo de doentes

Dos 121 doentes aleatorizados, 121 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Destes, 60 doentes foram aleatorizados para elexacaftor, e 61 doentes foram aleatorizados para o grupo controlo. Descontinuaram tratamento, 0 doentes (0%) no grupo controlo, e 1 doente (1,7%) no grupo elexacaftor.

O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6: Fluxo de doentes

Disposition Reason	Placebo n (%)	ELX/TEZ/IVA n (%)	Total n (%)
All Subjects Set	61	60	121
Randomized	61	60	121
Safety Set	61	60	121
FAS	61	60	121
Randomized but not dosed	0	0	0
Completed treatment	61 (100.0)	59 (98.3)	120 (99.2)
Discontinued treatment	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Reason for discontinuation of treatment			
AE	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Completed study ^a	61 (100.0)	59 (98.3)	120 (99.2)
Discontinued study	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Reason for discontinuation from study			
AE	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Rollover to extension			
Yes	61 (100.0)	59 (98.3)	120 (99.2)
No	0	1 (1.7)	1 (0.8)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 9,2 anos, 57,9% eram do sexo feminino, 71,9% eram de raça branca, 11,6% dos doentes tinham uma percentagem do FEV1 previsto inferior a 70% no basal, 57,0% tinham um LCI_{2,5} inferior a 10, a média de cloro no suor era de 102,7 mmol/L. Mais doentes no grupo elexacaftor

eram de raça branca (75,0% vs 68,9%), e mais doentes no grupo controlo apresentavam um FEV1 previsto inferior a 70% (16,4 vs 6,7%). Os doentes do grupo controlo apresentavam basalmente um FEV1 previsto inferior (87,2% vs 91,4%).

Tinham recebido previamente dornase alfa 68,6% dos doentes, antibióticos inalados 19,0%, azitromicina 16,5%, broncodilatadores 69,4%, corticoides inalados 27,3%, e solução salina hipertónica inalada 76,0%. Mais doentes no grupo elexacaftor tinham recebido antibióticos inalados (25,0% vs 13,1%), e mais doentes no grupo controlo tinham recebido previamente broncodilatadores (75,4% vs 63,3%). As restantes características basais estavam equilibradas entre grupos.

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

Tabela 7: Características basais dos doentes do estudo VX19-445-116

	Placebo (n=61)	Elexacaftor (n=60)
Idade, anos	9,2±1,7	9,1±1,8
Sexo feminino, n (%)	35 (57,4)	35 (58,3)
LCl _{2,5}	9,8±2,0	10,3±2,2
Percentagem do FEV1 previsto <70, n (%)	10 (16,4)	4 (6,7)
Pontuação CFQ-R DR, média (DP)	82,7±14,1	85,7±11,7
Cloro no suor (mmol/L), média (DP)	102,6±8,6	102,8±10,0
Manutenção da terapia prévia, n (%)		
Broncodilatadores inalados	46 (75,4)	38 (63,3)
Dornase alfa	41 (67,2)	42 (70,0)
Antibióticos inalados	8 (13,1)	15 (25,0)
Azitromicina	9 (14,8)	11 (18,3)
Soro hipertónico inalado	46 (75,4)	46 (76,7)

Fonte: Modificado de referência 2

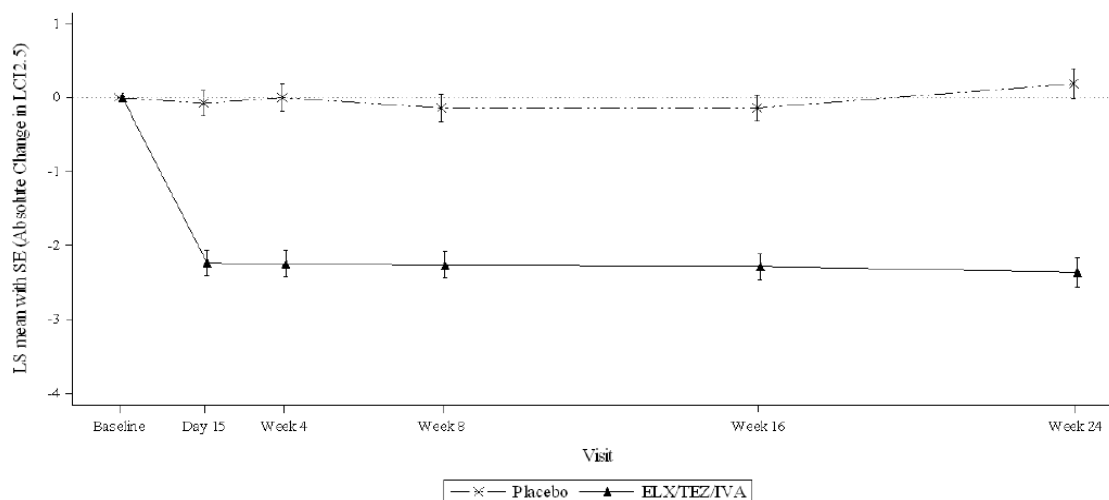
Eficácia

Varição absoluta do Lung Clearance Index (LCl_{2,5})

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta do $LCl_{2,5}$ de -0,02 (IC95% -0,34 a 0,29) no grupo placebo, e de -2,29 (IC95% -2,60 a -1,97) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -2,26; IC95% -2,71 a -1,81; $p < 0,0001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: Variação absoluta do Lung Clearance Index ($LCl_{2,5}$)



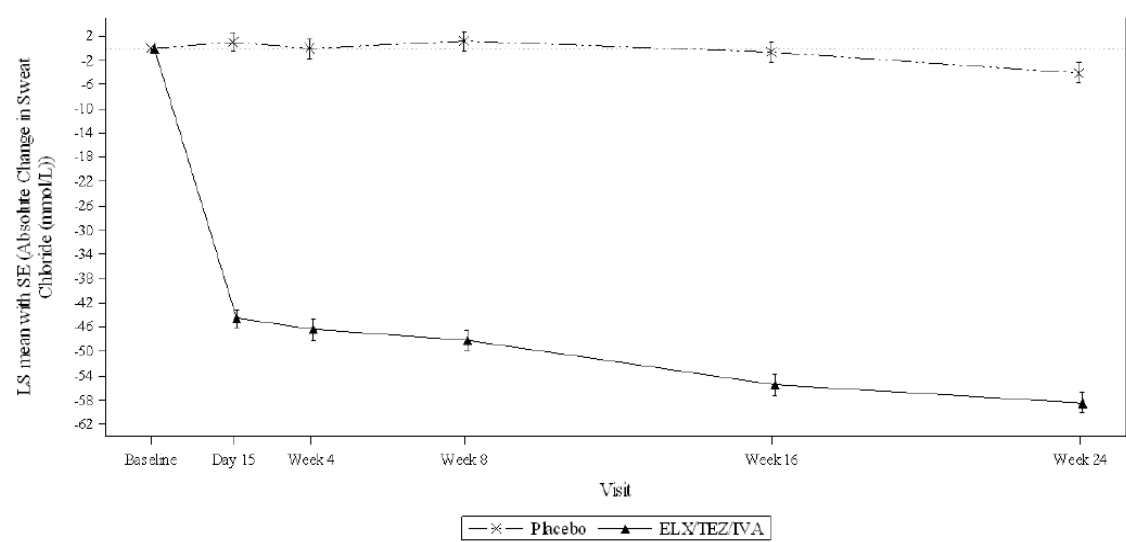
Fonte: Extraído de referência 2

Concentração de cloro no suor

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta no cloro do suor de -0,9 (IC95% -3,8 a 2,0) no grupo placebo, e de -52,1 (IC95% -55,0 a -49,2) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -51,2; IC95% -55,3 a -47,1; p nominal $< 0,0001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3: Variação absoluta na concentração de cloro no suor



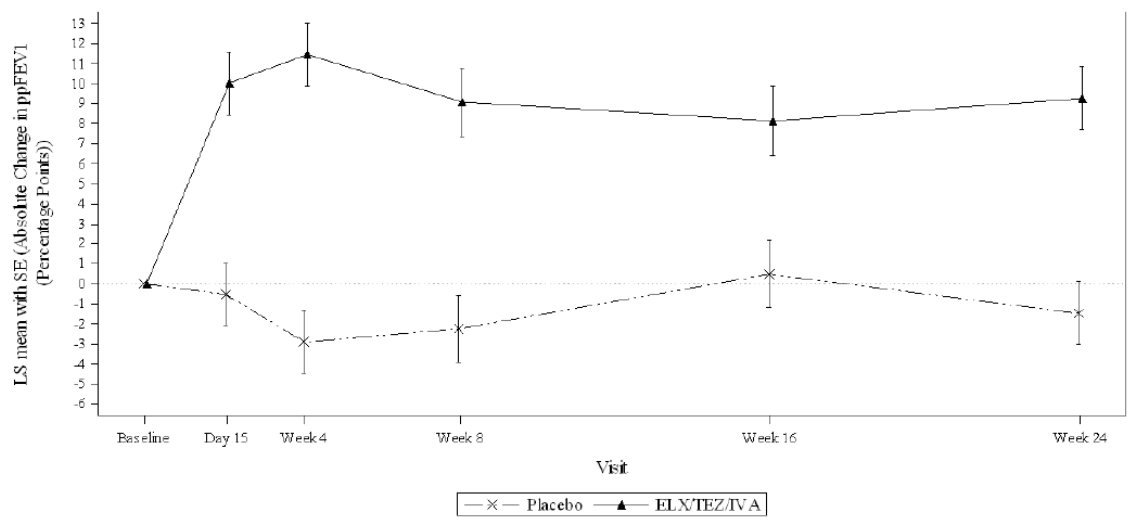
Fonte: Extraído de referência 2

Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de -1,5% (IC95% -4,4 a 1,4) no grupo placebo, e de 9,5% (IC95% 6,6 a 12,4) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 11,0%; IC95% 6,9 a 15,1; p nominal<0,0001). Esta variação é clinicamente relevante. A variação mínima clinicamente importante é de 5 a 10%.

Estes dados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto



Fonte: Extraído de referência 2

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 0,5 (IC95% -2,7 a 3,6) no grupo placebo, e de 5,9 (IC95% 2,8 a 9,1) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 5,5; IC95% 1,0 a 10,0; p nominal = 0,0174). Esta diferença é inferior à diferença mínima clinicamente significativa que é de 10 pontos.

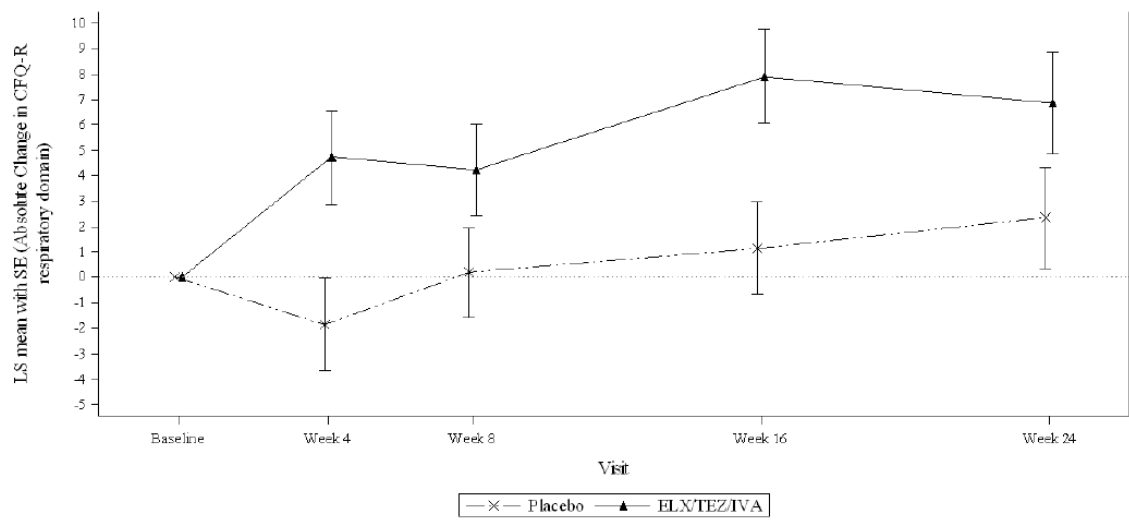
Estes dados podem ser observados na Tabela 8 e na Figura 5.

Tabela 8: Variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR

	Placebo N = 61	ELX/TEZ/IVA N = 60
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	82.7 (14.1)	85.7 (11.7)
Absolute change through Week 24		
n	61	60
LS mean (SE)	0.5 (1.6)	5.9 (1.6)
95% CI of LS mean	(-2.7, 3.6)	(2.8, 9.1)
P value within treatment	0.7693	0.0003
LS mean difference (SE)	--	5.5 (2.3)
95% CI of LS mean	--	(1.0, 10.0)
P value ^a versus placebo	--	0.0174

Fonte: Extraído de referência 2

Figura 5: *Variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR*



Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Um total de 121 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Observaram-se eventos adversos em 57/61 doentes (93,4%) no grupo placebo, e em 48/60 doentes (80,0%) no grupo elexacaftor.

Observaram-se eventos adversos graves em 9/61 doentes (14,1%) no grupo placebo, e em 4/60 doentes (6,7%) no grupo elexacaftor.

Interromperam o tratamento por eventos 0/61 doentes (0%) no grupo placebo, e em 1/60 doentes (1,7%) no grupo elexacaftor.

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: *Eventos adversos (estudo VX19-445-116)*

	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IVA N = 60 n (%)	Total N = 121 n (%)
Number of AEs (total)	335	212	547
Subjects with any AEs	57 (93.4)	48 (80.0)	105 (86.8)
Subjects with AEs by strongest relationship			
Not related	17 (27.9)	12 (20.0)	29 (24.0)
Unlikely related	17 (27.9)	10 (16.7)	27 (22.3)
Possibly related	21 (34.4)	24 (40.0)	45 (37.2)
Related	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
Subjects with AEs by maximum severity			
Grade 1/Mild	26 (42.6)	30 (50.0)	56 (46.3)
Grade 2/Moderate	29 (47.5)	16 (26.7)	45 (37.2)
Grade 3/Severe	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
Grade 4/Life-threatening	0	0	0
Subjects with AEs leading to treatment discontinuation	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Subjects with AEs leading to treatment interruption	0	7 (11.7)	7 (5.8)
Subjects with Grade 3/4 AEs	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
Subjects with related AEs	23 (37.7)	26 (43.3)	49 (40.5)
Subjects with SAEs	9 (14.8)	4 (6.7)	13 (10.7)
Subjects with related SAEs	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)
Subjects with AEs leading to death	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

Eventos adversos mais frequentes no grupo elexacaftor foram cefaleias (30,0% vs 19,7%), e rash (10,0% vs 4,9%).

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

Tabela 10: *Eventos adversos mais frequentes (estudo VX19-445-116)*

Preferred Term	Placebo N = 61 n (%)	ELX/TEZ/IV N = 60 n (%)
Subjects with any AEs	57 (93.4)	48 (80.0)
Headache	12 (19.7)	18 (30.0)
Cough	26 (42.6)	14 (23.3)
Nasopharyngitis	9 (14.8)	7 (11.7)
Productive cough	6 (9.8)	7 (11.7)
Rhinorrhoea	7 (11.5)	7 (11.7)
Rash	3 (4.9)	6 (10.0)
Abdominal pain	17 (27.9)	5 (8.3)
Alanine aminotransferase increased	3 (4.9)	5 (8.3)
Abdominal pain upper	5 (8.2)	4 (6.7)
Diarrhoea	6 (9.8)	4 (6.7)
Pruritus	0	4 (6.7)
Staphylococcus test positive	1 (1.6)	4 (6.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.6)	3 (5.0)
Nasal congestion	3 (4.9)	3 (5.0)
Oropharyngeal pain	12 (19.7)	3 (5.0)
Rhinitis	5 (8.2)	3 (5.0)
Steatorrhoea	0	3 (5.0)
Upper respiratory tract infection	5 (8.2)	3 (5.0)
Vomiting	4 (6.6)	3 (5.0)
Arthralgia	4 (6.6)	1 (1.7)
Bacterial test positive	4 (6.6)	1 (1.7)
Infective PEx of CF	16 (26.2)	1 (1.7)
Nausea	5 (8.2)	1 (1.7)
Fatigue	5 (8.2)	0
Forced expiratory volume decreased	4 (6.6)	0
Nasal polyps	5 (8.2)	0

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor foi depois analisado para cada *medida de resultado*.

Não foi submetido nenhum estudo na população de doentes com idade entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, que são homozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), ou seja, na subpopulação 1.

Abaixo apresenta-se um resumo na subpopulação 2 (doentes com idade entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, que são heterozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística).

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

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida foi avaliada pelo domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R DR), foi **uma medida meramente exploratória**. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta na pontuação do CFQ-R DR de 0,5 (IC95% -2,7 a 3,6) no grupo placebo, e de 5,9 (IC95% 2,8 a 9,1) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 5,5; IC95% 1,0 a 10,0; p nominal = 0,0174). Esta diferença é inferior à diferença mínima clinicamente significativa que é de 10 pontos. Assim, não 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 qualidade de vida.

Hospitalização

Não foram submetidos dados de hospitalização. Assim, não 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 necessidade de hospitalização.

Número de exacerbações pulmonares

Este parâmetro não foi reportado, pelo que não foi possível avaliar como é que elexacaftor-tezacaftor-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 adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação a número de exacerbações pulmonares.

Sintomas (por exemplo dispneia) e sinais respiratórios

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

Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte não 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 -1,5% (IC95% -4,4 a 1,4) no grupo placebo, e de 9,5% (IC95% 6,6 a 12,4) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de 11,0%; IC95% 6,9 a 15,1; p nominal <0,0001). Esta variação é clinicamente relevante. A variação mínima clinicamente importante é de 5 a 10%. Contudo, trata-se de uma medida meramente exploratória. Assim, não 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.

Variação absoluta do Lung Clearance Index (LCI_{2,5})

O elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou uma diferença estatisticamente significativa em relação à variação absoluta do LCI_{2,5}. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta do LCI_{2,5} de -0,02 (IC95% -0,34 a 0,29) no grupo placebo, e de -2,29 (IC95% -2,60 a -1,97) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -2,26; IC95% -2,71 a -1,81; 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 do LCI_{2,5}.

Progressão estado-ponderal

Este parâmetro não foi reportado, pelo que não foi possível avaliar como é que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte se compara com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à progressão estato-ponderal. Assim, não 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 progressão estato-ponderal.

Consumo de medicamentos para doença pulmonar

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

Eventos adversos

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos em 57/61 doentes (93,4%) no grupo placebo, e em 48/60 doentes (80,0%) no grupo elexacaftor.

Eventos adversos graves

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor apresentou uma incidência de eventos adversos graves semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 9/61 doentes (14,1%) no grupo placebo, e em 4/60 doentes (6,7%) no grupo elexacaftor.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor apresentou um número de descontinuações de tratamento por eventos adversos semelhante ao controlo. Interromperam o tratamento por eventos 0/61 doentes (0%) no grupo placebo, e em 1/60 doentes (1,7%) no grupo elexacaftor.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como baixa para as medidas de resultado ‘qualidade de vida’ e ‘mortalidade global’ e como moderada para todas as outras medidas de resultado.

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa (Tabela 11). Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 11: Tabela perfil de evidência por *medida de resultado*

	Risco de viés									
<i>Outcomes</i>	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros	População não clinicament e relevante (indirectnes s)	Imprecisão	Inconsistênc ia	Qualidade	Nº estudos
Mortalidade global	Sim	Sim	Não claro ^a	Sim	Sim	Não*	Não**	NA	baixa	1
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Sim	Sim	Não claro ^a	Sim	Sim	Não*	Não***	NA	baixa	1
Variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto	Sim	Sim	Não claro ^a	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1
Variação absoluta do LCl _{2,5}	Sim	Sim	Não claro ^a	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	moderada	1
Hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Número de exacerbações pulmonares	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Consumo de medicação para FQ	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0

Kaftrio (Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) + Kalydeco (Ivacaftor)

Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Progressão estado-ponderal	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Nº de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	moderada	1
Nº eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	moderada	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	moderada	1

*Apenas existem dados para a população heterozigótica; ** Estudo sem poder estatístico/com insuficiente número de doentes para avaliar esta medida de resultado; ***IC95% inclui o valor nulo

α- A população de eficácia incluiu todos os doentes aleatorizados que tinham a mutação do alelo CFTR pretendida, e que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Não é claro quantos doentes cumpriram estas condições

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor *“para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR)”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor em duas subpopulações: doentes com idade entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, que são homozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), em que a intervenção era elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor em combinação com melhores cuidados de suporte, e o comparador lumacaftor-ivacaftor em combinação com melhores cuidados de suporte (subpopulação 1); doentes com idade entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, que são heterozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), em que a intervenção era elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor em combinação com melhores cuidados de suporte, e o comparador melhores cuidados de suporte isoladamente (subpopulação 2).

O Titular da AIM não submeteu nenhum estudo na população de doentes com idade entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, que são homozigóticos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), ou seja, na subpopulação 1. Assim, nesta população, não foi possível avaliar como é que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor se compara com o comparador de interesse. Contudo, os dados da população homozigótica com mais de 12 anos, sugerem que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor apresenta benefício adicional em relação a tezacaftor-ivacaftor. Estas conclusões baseiam-se nos resultados do 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), e que indicou que o tratamento com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor esteve associado a 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).

Assim, foi discutido este assunto e concluiu-se que não existem motivos para pensar que o benefício adicional observado na população com mais de 12 anos não esteja também presente na população infantil (6 a 11 anos).

Na subpopulação 2, o Titular da AIM submeteu quatro estudos: um estudo de braço único que avaliou a segurança de ELX/TEZ/IVA na população heterozigótica (genótipos F/F e F/MF), em crianças entre os 6 e os 11 anos (VX18-445-106⁵); um estudo de extensão do estudo 106 ainda a decorrer (VX18-445-107); um estudo de fase 3b, aleatorizado, em dupla ocultação, que compara de ELX/TEZ/IVA com placebo, na população heterozigótica (genótipos F/F e F/MF), em crianças entre os 6 e os 11 anos (VX19-445-116); e um estudo de extensão do estudo 116 ainda a decorrer (VX20-445-119). Foi considerado que os estudos VX18-445-107 e VX20-445-119 não eram informativos para a tomada de decisão por serem estudos não aleatorizados, não comparativos, de extensão dos estudos 106 e 116, respetivamente, para avaliar segurança, que ainda se encontram a decorrer. Foi considerado ainda que o estudo VX18-445-106 não era relevante para a presente avaliação por ser um estudo não comparativo, de braço único. Por esse motivo apenas o estudo VX19-445-116 foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo VX19-445-116 foi um estudo multicêntrico, com 24 semanas de duração, que teve lugar em 34 centros da Austrália, Canadá, Israel, Suíça, Reino Unido, Dinamarca, França, Alemanha, Holanda, e Espanha (Portugal não participou), de fase 3b, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 121 doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR sem resposta a ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem elexacaftor /tezacaftor / ivacaftor (n= 60), ou placebo [n= 61], e avaliou o efeito do tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, do *Lung Clearance Index* (LCI_{2,5}). Para serem incluídos, os doentes tinham de ter entre 6 e 11 anos, com diagnóstico confirmado de fibrose quística feito pelo investigador, ser heterozigotos para a mutação F508del com mutação de bloqueio ou de função residual (genótipo F/MF) e não terem respondido a tratamento com ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor, apresentarem uma percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (ppFEV1) superior ou igual a 70%, e apresentarem fibrose quística estável. Tinham ainda de apresentar uma LCI_{2,5} superior ou igual a 7,5. Globalmente, as características dos doentes estavam equilibradas entre grupos de tratamento, mas mais doentes no grupo controlo apresentavam um FEV1 previsto inferior a 70% (16,4 vs 6,7%), sendo que os doentes do grupo controlo apresentavam

basalmente um FEV1 previsto inferior ao do grupo elexacaftor (87,2% vs 91,4%). Este facto pode influenciar os resultados a favor do grupo elexacaftor, mas não justifica as diferenças observadas entre grupos de tratamento no FEV1 previsto. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta do $LCl_{2,5}$ de -0,02 (IC95% -0,34 a 0,29) no grupo placebo, e de -2,29 (IC95% -2,60 a -1,97) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -2,26; IC95% -2,71 a -1,81; $p < 0,0001$). Uma vez que não está estabelecida qual é a variação absoluta mínima no $LCl_{2,5}$ que é clinicamente relevante, a relevância clínica desta diferença é desconhecida. Adicionalmente, elexacaftor /tezacaftor / ivacaftor, em comparação com melhores cuidados de suporte, não demonstrou benefício adicional em relação a mortalidade, hospitalizações, exacerbações pulmonares, qualidade de vida, sintomas e sinais respiratórios, ou progressão estado-ponderal.

Como já referido, para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (ppFEV1) superior ou igual a 70%, e apresentarem fibrose quística estável. Tinha ainda de apresentar uma $LCl_{2,5}$ superior ou igual a 7,5. Ou seja, trata-se de uma população com fibrose quística com doença ligeira. Assim, o benefício adicional do tratamento em doentes com doença mais avançada é desconhecido.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor *“para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR)”*.

Foi constatado que existe sugestão de que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação aos comparadores de interesse (tezacaftor-ivacaftor na população homozigótica; melhores cuidados de suporte na população heterozigótica).

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo multicêntrico, com 24 semanas de duração, que teve lugar em 34 centros da Austrália, Canadá, Israel, Suíça, Reino Unido, Dinamarca, França, Alemanha, Holanda, e Espanha (Portugal não participou), de fase 3b, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 121 doentes

com idades entre os 6 e os 11 anos, com fibrose quística, heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR sem resposta a ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem elexacaftor /tezacaftor / ivacaftor (n= 60), ou placebo [n= 61], mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação ao LCI_{2,5}. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta do LCI_{2,5} de -0,02 (IC95% -0,34 a 0,29) no grupo placebo, e de -2,29 (IC95% -2,60 a -1,97) no grupo elexacaftor (diferença entre grupos de -2,26; IC95% -2,71 a -1,81; p<0,0001).

- ✓ Elexacaftor /tezacaftor / ivacaftor não demonstrou benefício adicional, em comparação com os comparadores de interesse (tezacaftor-ivacaftor na população homozigótica; melhores cuidados de suporte na população heterozigótica), em relação a mortalidade, hospitalizações, exacerbações pulmonares, qualidade de vida, sintomas e sinais respiratórios, ou progressão estado-ponderal.
- ✓ A relevância clínica destes resultados é incerta.
- ✓ Não existem dados na população homozigótica com idades entre os 6-11 anos. Os dados da população homozigótica com mais de 12 anos sugerem que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor apresenta benefício adicional em relação a tezacaftor-ivacaftor. Assim, foi considerado que não existem motivos para pensar que o benefício adicional observado na população com mais de 12 anos não esteja também presente na população infantil (6 a 11 anos).

10. Avaliação económica

Trata-se de uma extensão de indicação terapêutica, que abrange os doentes que têm pelo menos uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), entre os 6 e os 11 anos, e de um medicamento órfão, destinado a uma doença rara, para uma população limitada de doentes. Os resultados de custo-efetividade incremental (RCEI) são muito elevados, não sendo possível atingir valores de RCEI considerados aceitáveis no contexto de outras doenças. A avaliação económica considerou também análise do impacto orçamental para o SNS.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

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

11. Conclusões

O medicamento Kaftrio (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor), em associação com Kalydeco (ivacaftor), foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público, na seguinte indicação terapêutica: Kaftrio é indicado num regime de associação com ivacaftor comprimidos para o tratamento da fibrose quística (FQ), em doentes com idades entre os 6 e os 11 anos, que têm pelo menos uma mutação *F508del* no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR).

Após análise da evidência conclui-se que existe sugestão de que elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor apresenta benefício adicional não quantificável em relação aos comparadores de interesse.

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

12. Referências bibliográficas

¹ Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor). INFARMED IP. 21 de março de 2022

² Clinical Study Report. A phase 3b, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis subjects 6 through 11 years of age who are heterozygous for the *F508del* mutation and a minimal function mutation (F/MF). Protocol VX19-445-116. Version of report 1.0. 27 August 2021