

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SYMKEVI (TEZACAFTOR + IVACAFTOR), EM COMBINAÇÃO COM KALYDECO (IVACAFTOR)

Tratamento de doentes com fibrose quística (FQ), com idade igual ou superior a 6 anos, que sejam homozigóticos para a mutação F508del ou que sejam heterozigóticos para a mutação F508del e que tenham uma das seguintes mutações no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

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

20/05/2021

Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 18/05/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

Nome do medicamento: Symkevi e Kalydeco

Apresentações:

Symkevi, 28 comprimidos revestidos por película, doseados a 100 mg + 150 mg, n.º registo 5762208

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 de doentes com fibrose quística com idade igual ou superior a 12 anos, que sejam homozigóticos para a mutação F508del.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Os medicamentos Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor), em combinação com Kalydeco (ivacaftor), foram sujeitos a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica:

Symkevi é indicado num regime de associação com ivacaftor comprimidos para o tratamento de doentes com fibrose quística (FQ), com idade igual ou superior a 6 anos, que sejam homozigóticos para a mutação F508del ou que sejam heterozigóticos para a mutação F508del e que tenham uma das seguintes mutações no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

Face à melhor terapêutica de suporte isoladamente, na população com fibrose quística homozigótica para a mutação F508del, tezacaftor-ivacaftor, em combinação com ivacaftor, comparado a melhor terapêutica de suporte, foi indicativo de valor terapêutico acrescentado moderado.

Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor)

Dadas as limitações de evidência fornecida não foi possível determinar o benefício terapêutico de tezacaftor-ivacaftor, em combinação com ivacaftor, na população com fibrose quística heterozigótica para a mutação F508del, não se recomendando a sua utilização nestes casos.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Financiado apenas para a população com fibrose quística homozigótica para a mutação F508del.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução dos medicamentos Symkevi (tezacaftor 100mg + ivacaftor 150 mg), 28 comprimidos revestidos por película, em combinação com Kalydeco (ivacaftor 150mg), 28 comprimidos revestidos por película, 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 (FQ). Pode ser homozigótica ou heterozigótica¹.

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 3.500-4.000 recém-nascidos terá FQ (Referenciação, Rede Nacional de Especialidade Hospitalar). De acordo com os dados mais atualizados, o número atual de doentes 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 célula¹.

Assim, os doentes homozigóticos F508del apresentam a forma mais grave da doença, caracterizada por deterioração precoce da função pulmonar, infeções pulmonares recorrentes, deterioração do estado nutricional e insuficiência pancreática precoce (*Munck, 2013*). Os doentes heterozigóticos para a mutação F508del serão pouco mais de 50% e destes os que apresentam determinadas mutações adicionais (ver indicação clínica acima) serão tratados pelos medicamentos em avaliação¹.

A fibrose quística (FQ) é uma doença genética grave, com mortalidade em idades jovens, autossómica recessiva (agravada evidentemente pela homozigotia). 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 deficiência nutricional, 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)¹.

A deterioração gradual da função pulmonar, o número de infeções 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 infeções e a melhoria do estado nutricional do doente (Registry, Cystic Fibrosis Foundation Patient, 2014)¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A proteína CFTR entra na formação de um canal de cloretos, o qual está presente na superfície de células epiteliais de vários órgãos. A mutação F508del afeta a proteína CFTR causando principalmente um defeito no processamento e tráfico celulares que reduz a quantidade de CFTR na superfície celular, havendo, assim, uma probabilidade baixa de abertura do canal (defeito de regulação do canal)¹.

O tezacaftor é um corretor seletivo da CFTR que se liga ao primeiro domínio transmembranar (MSD-1) de CFTR. O tezacaftor facilita o processamento celular, assim como o tráfico de formas normais ou mutantes múltiplas da CFTR (incluindo a F508del-CFTR) para aumentar a quantidade de proteína CFTR que chega à superfície celular, resultando num aumento do transporte de cloreto¹.

O ivacaftor é um potenciador da CFTR que potencia a probabilidade de abertura do canal (ou regulação) da CFTR na superfície celular para aumentar o transporte de cloreto. Para o ivacaftor poder funcionar, a proteína CFTR tem de estar presente na superfície celular. O ivacaftor pode potenciar a proteína CFTR trazida para a superfície celular pelo tezacaftor, levando a um aumento adicional do transporte de cloreto do que qualquer uma das substâncias individualmente¹.

A associação é direcionada à proteína CFTR anormal ao aumentar a quantidade e função da CFTR na superfície celular. Desconhecem-se, porém, os mecanismos exatos pelos quais o tezacaftor melhora o processamento e tráfego celular de F508del-CFTR e o ivacaftor potencia a F508del-CFTR¹.

Kalydeco® contém 150 mg de ivacaftor por comprimido. Symkevi® contém 100 mg de tezacaftor e 150 mg de ivacaftor por comprimido. Administra-se um comprimido de Symkevi® de manhã e um de Kalydeco® à noite¹.

Existem tratamentos terapêuticos de suporte, não específicos, como antibióticos, solução hipersalina, dornase alfa, vitaminas, proteínas¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do tezacaftor-ivacaftor, com ivacaftor, na indicação aprovada, ou seja, *“tratamento de doentes com fibrose quística com idade igual ou superior a 12 anos, que sejam homozigóticos para a mutação F508del ou que sejam heterozigóticos para a mutação F508del e que tenham uma das seguintes mutações no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, e 3849+10kbC→T”*.

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

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes com fibrose quística com idade igual ou superior a 12 anos, que sejam homozigóticos para a mutação F508del ou que sejam heterozigóticos para a mutação F508del e que tenham uma das seguintes mutações no gene	<ul style="list-style-type: none">▪ Tezacaftor-ivacaftor	<ul style="list-style-type: none">▪ Melhor terapêutica de suporte

Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor)

regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, e 3849+10kbC→T		
--	--	--

Termos de comparação¹Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Deverá efetuar-se um método de genotipagem exato e validado para confirmar a presença de uma mutação indicada, utilizando um ensaio de genotipagem.</p> <p>A dose recomendada é de um comprimido de Symkevi® (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) tomado de manhã e um comprimido de ivacaftor 150 mg tomado à noite, com um intervalo de aproximadamente 12 horas.</p> <p>Duração: Para toda a vida, embora apenas exista um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, de extensão, de 96 semanas para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo com Symkevi em associação com o ivacaftor em doentes dos estudos 1 (n=459) e 2 (n=226).</p>
	Medicamento comparador	Não há medicamento financiado. O comparador são os melhores cuidados médicos de suporte, não específicos, como antibióticos, solução hipersalina, dornase alfa, vitaminas, proteínas.
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 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
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	4	importante
Outros parâmetros espirométricos (por exemplo, alteração da capacidade vital)	5	importante
Qualidade de vida relacionada com a saúde	9	crítico
Nº de eventos adversos	5	importante
Nº eventos adversos graves	8	crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	6	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Considerou-se a evidência submetida²⁻⁴, que incluiu três estudos (estudos 106 [EVOLVE]², 108 [EXPAND]³ e 110⁴).

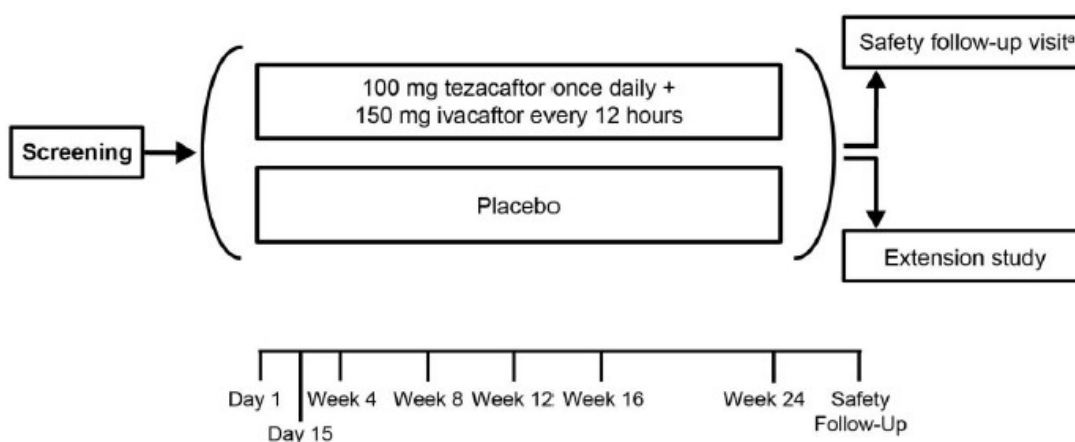
Estudo 106 (EVOLVE)²

Desenho de estudo

O estudo 106² foi um estudo randomizado, em dupla ocultação, que teve lugar nos EUA, Canadá e Europa (Portugal não participou), que incluiu 510 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 tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n= 284), ou placebo (n=256), e avaliou o efeito na variação absoluta, em relação ao início de tratamento, da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1).

O desenho do estudo 106 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo 106*



Fonte: Extraído de referência 2

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 e alocação aos braços de tratamento

O estudo 106 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 510 doentes com fibrose quística homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem tezacaftor e ivacaftor 150 mg ou placebo.

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), sexo, e percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (<70% vs ≥70%).

Procedimentos

Os doentes foram alocados para receberem de manhã um comprimido com uma combinação de dose fixa de tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg, e um comprimido de ivacaftor 150 mg à noite ou placebo emparelhado (duas vezes por dia).

O volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo e o índice de massa corporal foram avaliados em todas as visitas de estudo, incluindo a visita de seguimento para avaliar segurança. Os doentes preencheram o questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)* na visita basal e semanas 4, 8, 12, 16 e 24 e visita de seguimento de segurança. Foi determinada a concentração de cloro no suor no basal às semanas 4, 16 e 24.

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 24, 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 como variáveis dependentes, e os seguintes efeitos fixos: tratamento, visita, interação tratamento-visita, sexo, grupo etário (<18 anos vs ≥18 anos), percentagem

do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo no basal, e interação da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo entre o basal e cada visita.

Os *end points* secundários incluíram a variação relativa, em relação ao basal, na percentagem do FEV1 previsto; a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no índice de massa corporal (IMC); a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no *score* 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]; e o número de exacerbações pulmonares entre o basal e a semana 24.

Análise estatística

Foi estimado que seriam necessários 490 doentes (245 doentes por grupo de tratamento), para detetar com um poder de 90% uma diferença entre tratamentos de 2,5% na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre o tratamento ativo e placebo, assumindo um desvio padrão de 8%, e uma taxa de saídas de 10%, a um nível de alfa (bilateral) de 0,05.

Foi feita uma estimativa adicional de cálculo de poder para as análises de exacerbação pulmonar. Assumindo uma taxa de exacerbações pulmonares nas 24 semanas de 0,5 no braço placebo, e 220 doentes em cada grupo de tratamento, o estudo tinha um poder de 92% para detetar uma redução de 40% na taxa de exacerbações pulmonares, e um poder de 78% para detetar uma redução de 33% na mesma taxa.

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 24;
2. Variação relativa, em relação ao basal, na percentagem do FEV1 previsto, entre o início de tratamento e a semana 24;
3. Número de exacerbações pulmonares até à semana 24.

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

Resultados

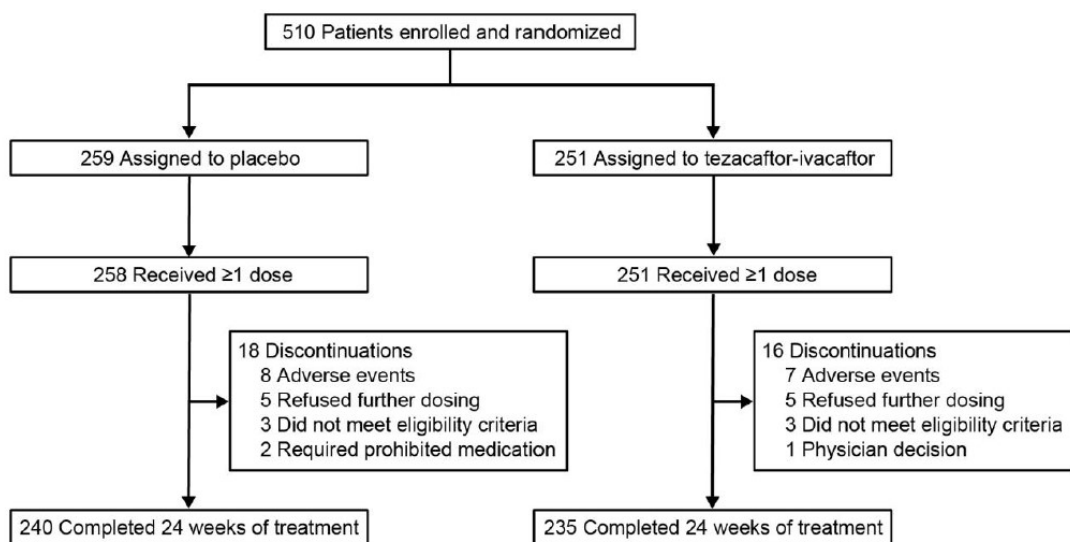
Eficácia

Fluxo de doentes

Descontinuaram o tratamento, 18/259 doentes (6,9%) no grupo placebo e 16/251 doentes (6,4%) no grupo tezacaftor. No grupo placebo, descontinuaram 8 doentes por eventos adversos, 5 doentes recusaram tomar a medicação, 3 doentes não cumpriam os critérios de elegibilidade, e 2 doentes necessitaram medicação proibida por protocolo. No grupo tezacaftor, 7 doentes descontinuaram por eventos adversos, 5 doentes recusaram tomar a medicação, 3 doentes não cumpriam os critérios de elegibilidade, e 1 doente descontinuou por decisão do médico.

O fluxo de doentes está representado na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes do estudo 106



Fonte: Extraído de referência 2.

Características basais dos doentes

Os doentes apresentavam uma idade média de 25,7 anos (22,7% tinha menos de 18 anos) no grupo placebo e 26,9 anos no grupo tezacaftor (23,4% tinha menos de 18 anos). A percentagem média do FEV1 previsto era de 60% nos dois grupos. As características basais dos doentes do estudo 106 estão representadas na Tabela 4.

Tabela 4: Características basais dos doentes do estudo 106

	Placebo (n=256)	Tezacaftor (n=248)
Idade, anos	25,7±9,5	26,9±11,2
Sexo feminino, n (%)	125 (48,8)	121 (48,8)
Idade inferior a 18 anos, n (%)	58 (22,7)	58 (23,4)
Percentagem do FEV1 previsto, média (%)	60,4±15,7	59,6±14,7
Índice de massa corporal, média (%)	21,1±2,9	21,0±3,0
Colecistectomia prévia, n (%)	89 (20,8)	85 (19,8)
Manutenção da terapia prévia, n (%)		
Broncodilatadores inalados	234 (91,4)	221 (89,1)
Dornase alfa	188 (72,3)	165 (66,5)
Antibióticos inalados	160 (62,5)	136 (54,8)
Azitromicina	141 (55,1)	135 (54,4)
Soro hipertónico inalado	133 (52,0)	126 (50,8)
Glucocorticóides inalados	162 (63,3)	139 (56,0)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto

Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de -0,6 (IC95% -1,3 a 0,0) no grupo placebo, e de 3,4 (IC95% 2,7 a 4,0) no grupo tezacaftor (diferença entre grupos de 4,0%; IC95% 3,1 a 4,8; $p < 0,001$).

Variação relativa da percentagem do FEV1 previsto

Até à semana 24, observou-se uma variação relativa da percentagem do FEV1 previsto de -0,5 (IC95% -1,7 a 0,6) no grupo placebo, e de 6,3% (IC95% 5,1 a 7,4) no grupo tezacaftor (diferença entre grupos de 6,8%; IC95% 5,3 a 8,3; $p < 0,001$).

Exacerbações pulmonares

O número de exacerbações pulmonares, foi de 122 em 256 doentes (47,7%; taxa anualizada 0,99) no grupo placebo e de 78 em 248 doentes (31,5%; taxa anualizada 0,64) no grupo tezacaftor (*razão de taxas versus placebo* 0,65; IC95% 0,48 a 0,88; $p < 0,005$). O tezacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou uma redução de 47% (*razão de taxas* 0,53; IC95% 0,34 a 0,82) de exacerbações pulmonares que conduziram a hospitalização, ou de exacerbações pulmonares necessitando de antibióticos intravenosos, em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente.

Variação absoluta do índice de massa corporal

A diferença entre tezacaftor e placebo na variação absoluta do índice de massa corporal (IMC) foi de 0,06 (IC95% -0,08 a 0,19; $p = 0,41$), não tendo mostrado diferença estatisticamente significativa.

Domínio respiratório do Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised

A diferença entre tezacaftor e placebo na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no score do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, foi de 5,1 (IC95% 3,2 a 7,0).

Segurança

Ocorreram eventos adversos em 245/258 doentes (95,0%) no grupo placebo e em 227/251 doentes (95,1%) no grupo tezacaftor.

Eventos adversos graves ocorreram em 47/258 doentes (18,2%) no grupo placebo, e em 31/251 doentes (12,4%) no grupo tezacaftor.

Interromperam o tratamento por eventos adversos 8/258 doentes (3,1%) no grupo placebo, e em 7/251 doentes (2,8%) no grupo tezacaftor. Não se observaram mortes durante o período de estudo.

Os eventos adversos mais frequentes foram, respetivamente nos grupos placebo e tezacaftor, infeção pulmonar (37,2% e 29,9%), tosse (32,6% e 26,3%), cefaleias (14,3% e 17,5%), aumento da expectoração (16,3% e 14,3%), nasofaringite (15,1% e 16,7%), febre (12,4% e 11,2%), odinofagia (11,2% e 8,8%), fadiga (12,0% e 6,4%) e hemoptises (13,6%, e 10,4%).

Estudo 108 (EXPAND)³

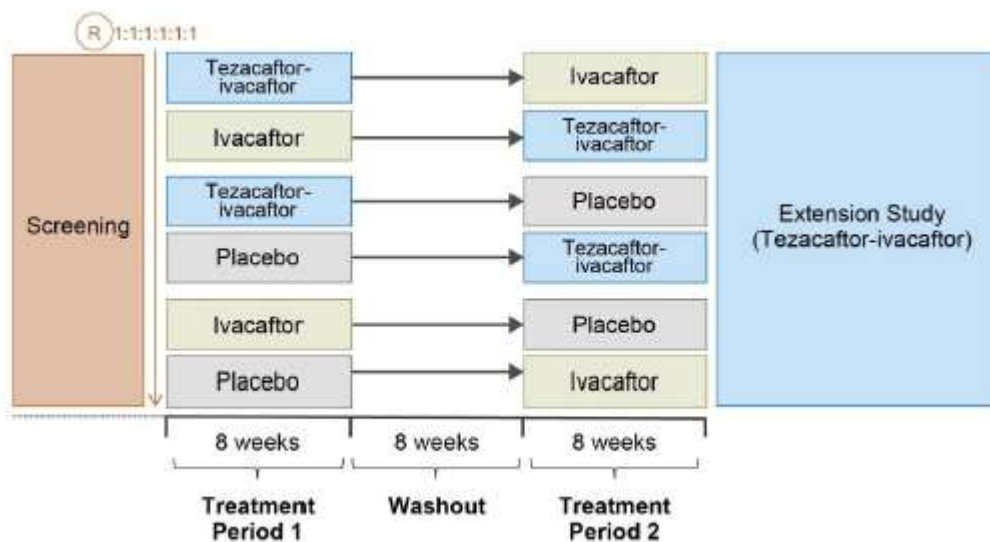
Desenho de estudo

O estudo 108³ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 86 centros da Austrália, Europa, Israel e EUA (Portugal não participou), de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 244 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, e um segundo alelo com mutação CFTR com função residual. Os doentes foram aleatoriamente alocados a uma de seis sequências, cada uma delas envolvendo períodos de 8 semanas de intervenção, separados por períodos de 8 semanas de *wash out*. Os doentes receberam tezacaftor (100 mg uma vez por dia mais ivacaftor 150 mg cada 12 horas), monoterapia com ivacaftor (ivacaftor 150 mg cada 12 horas), ou placebo, tendo cada doente recebido duas destas três terapias.

Para cada doente, o estudo incluiu dois períodos de intervenção de 8 semanas separados por um período de *washout* de oito semanas, e uma visita de seguimento de segurança. Trata-se, por conseguinte, de um estudo de *crossover*.

O desenho de estudo está representado na Figura 3.

Figura 3: *Desenho do estudo 108*



Fonte: Extraído de referência 3

Critérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 12 ou mais anos, ser heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, e um segundo alelo com mutação CFTR com função residual confirmado, de fibrose quística (definida como presença de duas mutações causadores de fibrose quística, apresentarem uma percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (ppFEV₁) entre 40 e 90%, doença pulmonar estável, e uma concentração de cloro no suor de pelo menos 60 mmol por litro, e terem evidência documentada de doença sino-pulmonar crónica.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram randomizados na proporção de numa relação de 1:1:1:1:1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, a uma de seis intervenções (ver Figura 3).

A sequência de alocação foi gerada por um computador, pertencente a entidade externa. Os doentes, investigadores, e todo o pessoal de estudo, estavam cegos para a alocação aos tratamentos.

Procedimentos

Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor)

Os doentes foram randomizados na proporção de numa relação de 1:1:1:1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, a uma de seis intervenções (ver Figura 3).

Os doentes receberam tezacaftor (100 mg uma vez por dia mais ivacaftor 150 mg cada 12 horas), monoterapia com ivacaftor (ivacaftor 150 mg cada 12 horas), ou placebo, tendo cada doente recebido duas destas três terapias, com um intervalo de 8 semanas.

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];

Na semana 24, aos doentes que terminaram o estudo foi oferecida a possibilidade de serem incluídos num estudo de extensão, aberto (estudo 110).

Medidas de resultado

O *endpoint* primário de eficácia foi a variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre o início de tratamento e a média das semanas 4 e 8. O *endpoint* secundário foi a variação média absoluta no domínio respiratório do CFQ-R, entre o basal e a média das semanas 4 e 8.

A segurança foi avaliada como um *endpoint* secundário.

Análise estatística

As análises de segurança incluíram todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Os valores em falta não foram imputados, ou seja, todos os valores em falta foram considerados como valores em falta em todas as análises, sendo as análises realizadas sem esses valores.

Foi estimado que seriam necessários 34 doentes por sequência, para detetar com um poder de 90% uma diferença entre tratamentos de 3 pontos percentuais na variação absoluta da percentagem do

FEV1 previsto, entre o tratamento tezacaftor-ivacaftor e placebo, assumindo um desvio padrão de 7%, e uma taxa de saídas de 10%, a um nível de alfa (bilateral) de 0,05.

Para controlar para um erro de tipo I, a análise da medida de resultado primária, e da medida de resultado secundária, foi usada uma abordagem de *gatekeeping*. Cada *endpoint* foi avaliado sequencialmente usando uma abordagem de *gatekeeping*, onde a significância estatística do *endpoint* secundário só podia ser avaliada se o *endpoint* primário apresentasse significância. Simultaneamente, como houve duas comparações de tratamento para cada *endpoint*, foi também aplicada a abordagem de *gatekeeping*, por exemplo, a monoterapia com ivacaftor para um dado *endpoint* só podia ter significado estatístico se a comparação de tezacaftor-ivacaftor para o mesmo *endpoint* tivesse tido significado estatístico.

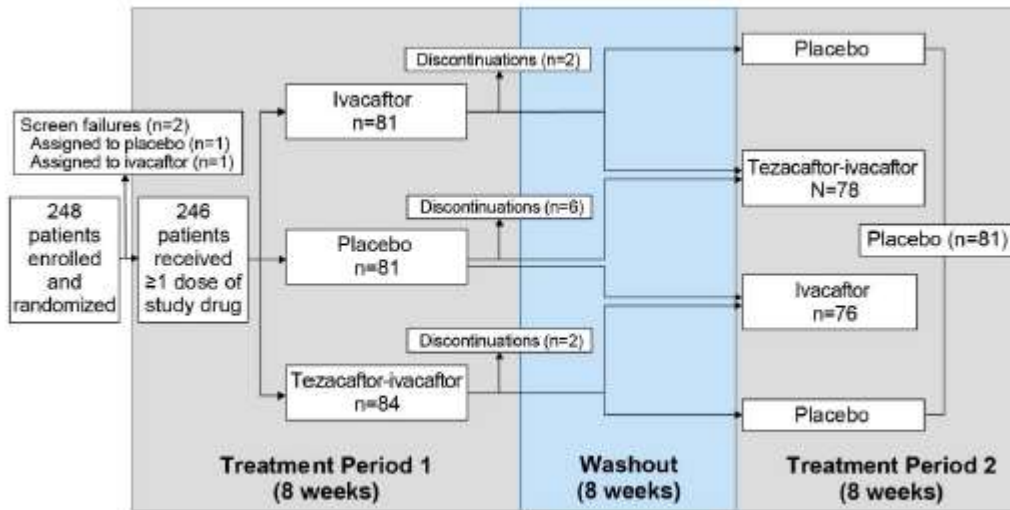
Resultados

Fluxo de doentes

Dos 248 doentes aleatorizados, 246 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Destes, 81 doentes foram aleatorizados para ivacaftor, 81 doentes foram aleatorizados para placebo e 84 doentes foram aleatorizados para tezacaftor-ivacaftor. Nas primeiras oito semanas de estudo, descontinuaram tratamento 2 doentes no grupo ivacaftor, 6 doentes no grupo placebo e 2 doentes no grupo ivacaftor-ivacaftor. Nas segundas oito semanas do estudo, 78 doentes foram alocados a tezacaftor-ivacaftor (vindos dos grupos ivacaftor e placebo), 76 doentes foram alocados a ivacaftor (vindos dos grupos tezacaftor-ivacaftor e placebo), e 81 doentes foram alocados a placebo.

O fluxo de doentes encontra-se na Figura 4.

Figura 4: *Fluxo de doentes*



Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 34,8 anos, 55% eram do sexo feminino, o tipo de mutação CFTR com função residual era, em 60% dos casos, *noncanonical splice* classe V, e em 40% dos casos função residual de classe II a IV, com uma percentagem do FEV1 previsto inferior a 70% no basal em 67% dos doentes.

Recebiam tratamento base constituído por dornase alfa 61% dos doentes, antibióticos inalados 31%, azitromicina 41%, broncodilatadores 87%, solução salina hipertónica inalada 48%, e glucocorticoides inalados 59%.

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

Tabela 5: Características basais dos doentes do estudo 108

Characteristic	Placebo (N = 80)	Ivacaftor (N = 81)	Tezacaftor-Ivacaftor (N = 83)	Total (N = 244)
Female sex — no. (%)	46 (58)	40 (49)	48 (58)	134 (55)
Age at screening				
Mean — yr	32.6±13.9	36.3±15.2	35.6±13.5	34.8±14.2
Age group — no. (%)				
<18 yr	11 (14)	12 (15)	11 (13)	34 (14)
≥18 yr	69 (86)	69 (85)	72 (87)	210 (86)
Geographic region — no. (%)				
North America	39 (49)	36 (44)	45 (54)	120 (49)
Europe†	41 (51)	45 (56)	38 (46)	124 (51)
Type of residual-function mutation — no. (%)				
Class V noncanonical splice	48 (60)	48 (59)	50 (60)	146 (60)
Class II to IV residual function	32 (40)	33 (41)	33 (40)	98 (40)
Percentage of predicted FEV ₁				
Mean	62.1±14.0	62.8±14.6	61.8±14.9	62.3±14.5
Subgroup — no. (%)				
<40%	6 (8)	8 (10)	8 (10)	22 (9)
≥40 to <70%	48 (60)	46 (57)	48 (58)	142 (58)
≥70 to ≤90%	25 (31)	26 (32)	25 (30)	76 (31)
>90%	1 (1)	1 (1)	2 (2)	4 (2)
Body-mass index‡	24.6±5.0	24.5±5.3	23.6±4.6	24.2±5.1
Sweat chloride — mmol/liter§	70.7±24.0	74.9±24.3	64.1±28.9	69.9±26.1
CFQ-R respiratory domain score¶	67.8±17.5	70.0±17.7	66.5±17.9	68.1±17.7
Prescribed medications — no. (%)				
Dornase alfa	54 (68)	49 (60)	47 (57)	150 (61)
Inhaled antibiotic	23 (29)	27 (33)	26 (31)	76 (31)
Azithromycin	38 (48)	31 (38)	32 (39)	101 (41)
Bronchodilator	71 (89)	68 (84)	74 (89)	213 (87)
Inhaled bronchodilator	71 (89)	67 (83)	74 (89)	212 (87)
Inhaled hypertonic saline	39 (49)	36 (44)	43 (52)	118 (48)
Inhaled glucocorticoid	45 (56)	48 (59)	50 (60)	143 (59)
Colonization with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> within 2 yr before screening — no. (%)				
Positive	48 (60)	45 (56)	52 (63)	145 (59)
Negative	32 (40)	36 (44)	31 (37)	99 (41)
Pancreatic insufficiency — no. (%)**				
Yes	11 (14)	11 (14)	11 (13)	33 (14)
No	56 (70)	61 (75)	60 (72)	177 (73)
Missing data	13 (16)	9 (11)	12 (14)	34 (14)

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Varição absoluta da percentagem do FEV1 previsto

Até à semana 8, a diferença (diferença dos mínimos quadrados) na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre ivacaftor (n=156) e placebo (n= 161) foi de 4,7 (IC95% 3,7 a 5,8; p<0,001), entre tezacaftor (n=161) e placebo (n=161) foi de 6,8 (IC95% 5,7 a 7,8; p<0,001), e entre tezacaftor-ivacaftor (n= 161) e ivacaftor (n= 156) foi de 2,1 (IC95% 1,2 a 2,9; p<0,001).

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

Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor)

Em relação à pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, a diferença entre ivacaftor e placebo foi de 9,7 (IC95% 7,2 a 12,2; $p < 0,001$), entre tezacaftor-ivacaftor e placebo foi de 11,1 (IC95% 8,7 a 13,6; $p < 0,001$), e entre tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor foi de 1,4 (IC95% -1,0 a 3,9; $p = 0,26$).

Concentração de cloro no suor

Em relação à concentração de cloro no suor, a diferença entre ivacaftor e placebo foi de -4,5 (IC95% -6,7 a -2,3), entre tezacaftor-ivacaftor e placebo foi de -9,5 (IC95% -11,7 a -7,3), e entre tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor foi de -5,1 (IC95% -7,0 a -3,1).

Exacerbações pulmonares

O número de exacerbações pulmonares, foi de 20 em 161 doentes (12,4%; taxa anualizada: 0,63) no grupo placebo, de 9 em 156 doentes (5,7%; taxa anualizada: 0,29) no grupo ivacaftor (razão de taxas vs placebo: 0,46; IC95% 0,21 a 1,01), e de 11 em 161 doentes (6,8%; taxa anualizada 0,34) no grupo tezacaftor (razão de taxas versus placebo 0,54; IC95% 0,26 a 1,13).

Segurança

Um total de 246 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Observaram-se eventos adversos em 9/162 doentes (78%) no grupo placebo, em 114/157 doentes (73%) no grupo ivacaftor e em 117/162 doentes (72%) no grupo tezacaftor-ivacaftor.

Observaram-se eventos adversos graves em 14/162 doentes (9%) no grupo placebo, em 10/157 doentes (6%) no grupo ivacaftor e em 8/162 doentes (5%) no grupo tezacaftor-ivacaftor.

Interromperam o tratamento por eventos adversos 1/162 doentes (<1%) no grupo placebo, em 2/157 doentes (1%) no grupo ivacaftor e em 0/162 doentes (0%) no grupo tezacaftor-ivacaftor.

A incidência dos eventos adversos mais frequentes encontra-se representada na Tabela 6.

Tabela 6: Incidência de eventos adversos mais frequentes (estudo 108)

Event	Placebo (N=162)	Ivacaftor (N=157)	Tezacaftor-Ivacaftor (N=162)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Any adverse event	126 (78)	114 (73)	117 (72)
Adverse event related to the trial regimen†	38 (23)	31 (20)	37 (23)
Maximum severity of adverse event			
Mild	63 (39)	55 (35)	58 (36)
Moderate	54 (33)	51 (32)	55 (34)
Severe	8 (5)	8 (5)	4 (2)
Life-threatening	1 (<1)‡	0	0
Grade 3 or 4 adverse event	9 (6)	8 (5)	4 (2)
Serious adverse event	14 (9)	10 (6)	8 (5)
Serious adverse event related to the trial regimen†	2 (1)	2 (1)	0
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen	1 (<1)§	2 (1)§	0
Adverse event leading to death	0	0	0
Adverse events occurring in ≥5% of patients in any group			
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	31 (19)	20 (13)	21 (13)
Cough	30 (19)	17 (11)	23 (14)
Fatigue	16 (10)	7 (4)	12 (7)
Hemoptysis	14 (9)	17 (11)	12 (7)
Headache	13 (8)	11 (7)	19 (12)
Pyrexia	12 (7)	2 (1)	8 (5)
Dyspnea	11 (7)	3 (2)	9 (6)
Increase in sputum production	11 (7)	12 (8)	14 (9)
Diarrhea	10 (6)	5 (3)	13 (8)
Nausea	10 (6)	3 (2)	9 (6)
Oropharyngeal pain	9 (6)	7 (4)	9 (6)
Nasal congestion	9 (6)	3 (2)	6 (4)
Nasopharyngitis	5 (3)	6 (4)	13 (8)
Increase in the blood level of creatine kinase	5 (3)	8 (5)	6 (4)

Fonte: Extraído de referência 3

Estudo VX14-661-110⁴

O estudo 110⁴ é um estudo de extensão dos estudos 103, 106, 107, 108, 109 e 111. Trata-se de um estudo aberto, de carácter observacional, não comparativo, com a duração de 96 semanas. Existem dados da segunda análise interina, datada de 14 de Novembro de 2017.

Considerou-se que, pelo seu desenho, este estudo não era relevante para avaliar a eficácia e segurança comparativa.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Doentes com fibrose quística homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR

Mortalidade global

O estudo não tinha poder estatístico para avaliar mortalidade global. Não foram observadas mortes durante o curto 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 tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à mortalidade global.

Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto

O tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa. Até à semana 24, observou-se uma variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto de -0,6 (IC95% -1,3 a 0,0) no grupo placebo, e de 3,4 (IC95% 2,7 a 4,0) no grupo tezacaftor (diferença entre grupos de 4,0%; IC95% 3,1 a 4,8; $p < 0,001$). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional do 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, mas a relevância clínica desta diferença é incerta.

Hospitalização

Este parâmetro não foi reportado separadamente, pelo que não foi possível avaliar como é que tezacaftor-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 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

O tratamento com tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a um menor número de exacerbações pulmonares do que o tratamento com melhor terapêutica de suporte isoladamente. O número de exacerbações pulmonares, foi de 122 em 256 doentes (47,7%; taxa anualizada 0,99) no grupo placebo e de 78 em 248 doentes (31,5%; taxa anualizada 0,64) no grupo tezacaftor (*razão de taxas* versus placebo 0,65; IC95% 0,48 a 0,88; $p < 0,005$). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional do tezacaftor-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 hipertônica), pelo que não foi possível comparar os grupos em comparação. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do 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.

Sintomas (por exemplo, dispneia) e sinais respiratórios

Dados sobre sintomas e sinais respiratórios apenas estão disponíveis na informação sobre segurança. O tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a um menor número de doentes com tosse produtiva (26,3% vs 32,6%; risco relativo: 0,808; $p = 0,123$), febre (11,2% vs 12,4%; risco relativo: 0,899; $p = 0,663$), e hemoptises (10,4% vs 13,6%; risco relativo 0,764; $p = 0,268$), mas a diferença não teve significado estatístico. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do tezacaftor-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)

O tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à

evolução do IMC. A diferença entre tezacaftor e placebo na variação absoluta do índice de massa corporal (IMC) foi de 0,06 (IC95% -0,08 a 0,19; $p= 0,41$). Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do tezacaftor-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

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte e a melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida. A diferença entre tezacaftor-ivacaftor e placebo na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no score do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, foi de 5,1 (IC95% 3,2 a 7,0). Esta diferença é superior à diferença mínima clinicamente significativa reportada por alguns autores. Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida.

Eventos adversos

Tezacaftor-ivacaftor apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante ao controlo. Ocorreram eventos adversos em 245/258 doentes (95,0%) no grupo placebo e em 227/251 doentes (95,1%) no grupo tezacaftor.

Eventos adversos graves

Tezacaftor-ivacaftor não apresentou uma incidência de eventos adversos graves superior ao controlo. Eventos adversos graves ocorreram em 47/258 doentes (18,2%) no grupo placebo, e em 31/251 doentes (12,4%) no grupo tezacaftor.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Tezacaftor-ivacaftor apresentou um número de descontinuações de tratamento por eventos adversos semelhante ao controlo. Interromperam o tratamento por eventos adversos 8/258 doentes (3,1%) no grupo placebo, e em 7/251 doentes (2,8%) no grupo tezacaftor.

Doentes com fibrose quística heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR

O estudo 108 apresenta graves limitações. Trata-se de um estudo exploratório, de muito curta duração (8 semanas), com um desenho de *crossover* que limita a interpretação dos resultados.

Embora sugira um efeito favorável na qualidade de vida avaliada pelo *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, este efeito é difícil de valorizar devido à curta duração do estudo e ao desenho de *crossover*. O estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao efeito do tratamento em outras medidas de resultado clínico, como por exemplo, no número de exacerbações.

Considera-se que se trata de um estudo exploratório, que é insuficiente para demonstrar benefício adicional de tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, na população com fibrose quística com heterozigotia para a mutação F508del do gene CFTR. Por este motivo, este estudo não será mais referido.

7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como alta para as medidas de resultado 'variação absoluta da percentagem do FEV₁ previsto', e 'exacerbações pulmonares', 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.

Tabela 7: Tabela perfil de evidência por *outcome*

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo <i>outcomes</i>	Outros					
Mortalidade global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	alta	importante	1
Hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Número de exacerbações pulmonares	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	alta	crítico	1
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	1
Alteração do índice de massa corporal	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	1
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	1
Nº de eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	importante	1
Nº eventos adversos graves	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	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 do tezacaftor-ivacaftor na indicação aprovada, ou seja, “*tratamento de doentes com fibrose quística com idade igual ou superior a 12 anos, que sejam homozigóticos para a mutação F508del ou que sejam heterozigóticos para a mutação F508del e que tenham uma das seguintes mutações no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, e 3849+10kbC→T*”. Esta indicação inclui duas populações distintas, que são:

1. doentes com fibrose quística homozigóticos para a mutação F508del;
2. Doentes com fibrose quística heterozigóticos para a mutação F508del.

Estas duas populações necessitam de ser analisadas separadamente.

Para suportar o benefício adicional em doentes com fibrose quística homozigóticos para a mutação F508del, foi submetido o estudo 106. O estudo 106² foi um estudo randomizado, em dupla ocultação, que teve lugar nos EUA, Canadá e Europa (Portugal não participou), que incluiu 510 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR, com duração de 24 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n= 284), ou placebo (n=256), e avaliou o efeito na variação absoluta, em relação ao início de tratamento, da percentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1).

O estudo mostrou que o tratamento com tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a um menor número de exacerbações pulmonares do que o tratamento com melhor terapêutica de suporte isoladamente. O número de exacerbações pulmonares, foi de 122 em 256 doentes (47,7%; taxa anualizada 0,99) no grupo placebo e de 78 em 248 doentes (31,5%; taxa anualizada 0,64) no grupo tezacaftor (*razão de taxas versus placebo 0,65; IC95% 0,48 a 0,88; p<0,005*). Mostrou também uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte e a melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida, avaliada pelo domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*. A diferença entre tezacaftor-ivacaftor e placebo na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, foi de 5,1 (IC95% 3,2 a 7,0). Esta diferença é superior à diferença mínima clinicamente significativa reportada por alguns

autores. Assim, existe indicação de benefício adicional de tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente

Em relação à avaliação na população homozigótica para a mutaçãoF508del não se observaram desvios em relação à avaliação programada. A qualidade da evidência foi, para a maioria das medidas de resultado, de razoável qualidade.

Para suportar o benefício adicional em doentes com fibrose quística heterozigóticos para a mutaçãoF508del, foi submetido o estudo 108.

Contudo, o estudo 108 apresenta graves limitações. Trata-se de um estudo exploratório, de muito curta duração (8 semanas), com um desenho de *crossover* que limita a interpretação dos resultados. Embora sugira um efeito favorável na qualidade de vida avaliada pelo *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, este efeito é difícil de valorizar devido à curta duração do estudo e ao desenho de *crossover*. O estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao efeito do tratamento em outras medidas de resultado clínico, como por exemplo, no número de exacerbações. Considera-se que se trata de um estudo exploratório, que é insuficiente para demonstrar benefício adicional de tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, na população com fibrose quística com heterozigotia para a mutação F508del do gene CFTR. Recomenda-se que tezacaftor-ivacaftor não seja financiado nesta população, por não se estar confiante no benefício clínico de tezacaftor-ivacaftor na população heterozigótica para a mutaçãoF508del, dadas as limitações da evidência disponível.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do tezacaftor-ivacaftor na indicação aprovada, ou seja, “*tratamento de doentes com fibrose quística com idade igual ou superior a 12 anos, que sejam homocigóticos para a mutação F508del ou que sejam heterocigóticos para a mutação F508del e que tenham uma das seguintes mutações no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, e 3849+10kbC→T*”. Esta indicação inclui duas populações distintas, que são:

1. doentes com fibrose quística homocigóticos para a mutação F508del;
2. Doentes com fibrose quística heterocigóticos para a mutação F508del.

Estas duas populações foram analisadas separadamente.

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

- Na população com fibrose quística heterocigótica para a mutação F508del, recomenda-se que tezacaftor-ivacaftor não seja financiado nesta população, por não se estar confiante no benefício clínico de tezacaftor-ivacaftor na população heterocigótica para a mutação F508del, dadas as limitações da evidência disponível.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 510 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística homocigóticos para a mutação F508del, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem tezacaftor 100 mg uma vez por dia e ivacaftor 150 mg duas vezes por dia (n= 284) ou placebo (n=256), indicou que o tratamento com tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a um menor número de exacerbações pulmonares (razão de taxas versus placebo 0,65; IC95% 0,48 a 0,88; p<0,005) e melhor qualidade de vida avaliada pelo domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised* (diferença 5,1 pontos; IC95% 3,2 a 7,0).

- Um estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 244 doentes com 12 ou mais anos, com fibrose quística heterozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatoriamente alocados a uma de seis sequências, cada uma delas envolvendo períodos de 8 semanas de intervenção, separados por períodos de 8 semanas de *wash out*, e que receberam tezacaftor mais ivacaftor, monoterapia com ivacaftor, ou placebo (cada doente recebeu duas destas três terapias), sugeriu um efeito favorável na qualidade de vida avaliada pelo *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, não tendo mostrado efeito em outras medidas de resultado clínico, como por exemplo, no número de exacerbações. Trata-se de um estudo exploratório, sendo o efeito do tratamento na qualidade de vida difícil de valorizar devido à curta duração do estudo e ao desenho de *crossover*.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização do tezacaftor/ivacaftor, em associação com ivacaftor, no tratamento de doentes com fibrose quística (FQ) com 12, ou mais, anos de idade e homozigóticos para a mutação F508del. Estes custos e benefícios clínicos foram avaliados por comparação com a melhor terapêutica de suporte (MTS), nas perspetivas da Sociedade e do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foi desenvolvido um modelo de simulação individual de transição entre estádios, que simula a evolução de duas coortes de doentes com características basais idênticas, uma em cada braço terapêutico, construídas a partir do grupo de pacientes que participaram no ensaio clínico aleatorizado, cuja população corresponde à indicação em avaliação.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base num perito e resultados publicados na literatura, e valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do tezacaftor/ivacaftor, em associação com 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 homozigótica para a mutaçãoF508del, existe indicação de benefício adicional de tezacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente.

Na população com fibrose quística heterozigótica para a mutaçãoF508del, recomenda-se que tezacaftor-ivacaftor não seja financiado nesta população. Dadas as limitações da evidência disponível, não estamos confiantes no benefício clínico de tezacaftor-ivacaftor na população heterozigótica para a mutaçãoF508del.

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 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 (Tezacaftor-ivacaftor para tratamento de fibrose quística com mutação F508del). INFARMED, I.P., 20 de março de 2020
2. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377: 2013-2023
3. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2024-2035
4. Report: Interim analysis 2. Protocol VX14-661-110. A phase 3, open-label, rollover study to evaluate the safety and efficacy of long-term treatment with VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR mutation. 25 April 2018