



**DOSSIÊ PARA AVALIAÇÃO DA TECNOLOGIA DA SAÚDE**

**PREPARADO PARA O MINISTÉRIO DA SAÚDE – CONITEC**

*Parecer técnico-científico: Kalydeco® (ivacaftor) no tratamento de pacientes com fibrose cística com mutação no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.*

**Dezembro 2019**



**Parecer técnico-científico: Kalydeco® (ivacaftor) no tratamento de pacientes com fibrose cística com mutação no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.**

## RESUMO EXECUTIVO

A fibrose cística (FC) é um distúrbio genético autossômico recessivo que se manifesta especialmente na infância. (GILLIAM, 2004; SARAIVA-PEREIRA; FITARELLI-KIEHL; SANSEVERINO, 2011) É considerada uma das doenças genéticas letais mais comuns entre os caucasianos, causada por uma mutação no gene CFTR. (GUO et al., 2009; SARAIVA-PEREIRA; FITARELLI-KIEHL; SANSEVERINO, 2011)

A prevalência de FC é de 1/2.500 nascidos vivos na raça caucasiana. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA et al., 2011a) No Brasil, sabe-se que a incidência da doença é de 1/8.403 nascidos vivos, com idade média de morte aos 18,7 anos. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a; RODRIGUES et al., 2009) De acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2015), em 2016, 4.654 os pacientes foram cadastrados no banco de dados e 4.258 (91,5%) deles possuíam dados de acompanhamento anual (através de dados espirométricos e/ou antropométricos). Além disso, para expressar a doença, o sujeito precisa ter duas mutações no gene CFTR, cada uma herdada de um dos pais. (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011)

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que encurta a vida, que afeta diferentes órgãos e progride ao longo do tempo, levando a prejuízos na função pulmonar, insuficiência pancreática, entre outros efeitos. (DAVIS; SCHLUCHTER; KONSTAN, 2004; KNOWLES; DRUMM, 2012) Esse cenário leva a tratamentos hospitalares, como transplantes de pulmão em cenários mais graves e a uma alta taxa de mortalidade. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC), 2017)

Atualmente, os principais tratamentos disponíveis destinam-se a reduzir os sintomas e as complicações decorrentes da doença, entre eles, suporte nutricional, alívio da obstrução das vias aéreas, tratamento de infecções nas vias aéreas, supressão de inflamação e transplante de pulmão. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC), 2017)

Kalydeco® (ivacaftor) está indicado no tratamento da fibrose cística em pacientes com 6 anos ou mais, pesando 25 kg ou mais e apresentando uma das seguintes mutações de gating (classe III) no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR): G551D, G1244E,



G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

De acordo com as evidências clínicas e de mundo real, o ivacaftor está associado à melhora das condições dos pacientes; para a população acima de 12 anos, o ivacaftor foi associado à melhora da função pulmonar, melhorias consideráveis no risco de exacerbação pulmonar, relataram sintomas respiratórios, peso e concentração de cloreto no suor. (ACCURSO et al., 2010; DAVIES et al., 2013a; DRYDEN et al., 2018; RAMSEY et al., 2011; ROWE et al., 2014) Em pacientes com idade entre 6 e 11 anos, o uso do ivacaftor resultou em um aumento significativo da função pulmonar, peso e atividade da CFTR em comparação ao placebo. (DAVIES et al., 2013b) Para pacientes com idade  $\geq 6$  anos, com mutação CF e mutação G551D, o ivacaftor foi bem tolerado (EDGEWORTH et al., 2017; PELEG et al., 2018), sem preocupações adicionais de segurança e com sustentação eficaz por até 144 semanas. (MCKONE et al., 2014) O Ivacaftor mostrou melhora significativa nas concentrações de cloreto no suor e nos escores dos domínios respiratórios do CFQ-R em pacientes com idade  $\geq 12$  anos com mutação G551D no gene CFTR. (QUITTNER et al., 2015) Entre crianças, adolescentes e adultos, o ivacaftor também mostrou ação no estado nutricional, melhorando o escore. (BOROWITZ et al., 2016)

Foi realizada uma análise de custo-efetividade para avaliar o custo-utilidade do Kalydeco® (Ivacaftor) mais tratamento padrão (TP) versus tratamento padrão sozinho no tratamento de pacientes com FC com mutação de *gating* com idade igual ou maior a 6 anos no Brasil. O modelo de custo-efetividade é uma simulação no nível do paciente que acompanha a progressão da doença da FC e o impacto do tratamento no horizonte da vida. O desfecho primário da avaliação são os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), que capturam a extensão da sobrevida e os benefícios adicionais na qualidade de vida dos pacientes com FC tratados com Kalydeco® + tratamento padrão versus tratamento padrão sozinho. Os resultados são apresentados em termos de índices de custo-efetividade incrementais (ICERs): o custo por QALY ganho como medida primária e o custo por ano de vida ganho como medida secundária. Além disso, o modelo fornece estimativas de resultados específicos do tratamento e sobrevida média prevista. O modelo simulou mediana de sobrevida prevista.

O modelo simulou mediana de sobrevida prevista de 53,79 anos com Kalydeco® + tratamento padrão, em comparação com apenas 36,47 anos apenas com tratamento padrão, dando uma extensão mediana de vida de 17,32 anos. A sobrevida média prevista pelo modelo é de 36,50



anos com Kalydeco® + tratamento padrão, em comparação com apenas 19,59 anos apenas com tratamento padrão, proporcionando uma extensão média de vida de 16,91 anos. No horizonte vitalício, a coorte que recebeu Kalydeco® + tratamento padrão acumulou 13,28 QALYs ao custo de R\$ 7.036.949. Os pacientes que receberam o tratamento padrão somaram 9,71 QALYs ao custo de R\$ 228.032.

Com base nos achados descritos anteriormente, deve-se ressaltar que o ivacaftor representa uma opção terapêutica importante para os pacientes que atualmente não têm alternativa adicional aos cuidados paliativos no nível do SUS.

Finalmente, a Vertex propõe um contrato inovador de portfólio, que disponibilizaria os medicamentos corretos para populações específicas, sem valores incrementais nas terapias modificadoras de doenças no portfólio da Vertex.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIações.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>13</b>
<b>1 CONTEXTO .....</b>	<b>15</b>
1.1 Objetivo do parecer .....	15
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico .....	15
<b>2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
2.1 Visão geral da doença .....	16
2.2 Etiologia e fatores de risco .....	17
2.3 Epidemiologia.....	18
2.4 Manifestações clínicas.....	21
2.5 Diagnóstico.....	23
2.6 Qualidade de vida relacionada à saúde .....	24
2.7 Impacto econômico.....	25
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	25
2.9 Tratamento.....	26
<b>3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....</b>	<b>29</b>
3.1 Posologia e modo de administração .....	29
3.2 Mecanismo de ação .....	30
3.3 Preço do medicamento .....	30
<b>4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS .....</b>	<b>31</b>
<b>5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>32</b>
5.1 Questão do Estudo .....	32
5.1.1 Intervenção .....	32
5.1.2 População .....	32
5.1.3 Comparação .....	33
5.2 Estratégia de busca .....	33
5.2.1 Fontes de dados .....	33
5.2.2 Vocabulário controlado.....	33
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	39
5.4 Critérios de qualidade .....	39
5.4.1 Avaliação crítica.....	40
5.4.2 Qualidade da evidência .....	40
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	42
5.5.1 Seleção dos artigos.....	42

5.5.2	Descrição dos estudos selecionados .....	44
5.5.3	Discussão sobre evidência clínica.....	122
5.5.4	Análise da qualidade da evidência .....	122
5.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	124
5.6	Resultados da busca realizada (econômico) .....	149
5.6.1	Seleção dos artigos.....	149
5.6.2	Descrição dos estudos selecionados .....	150
5.7	Outras evidências científicas .....	155
	<b>Taylor-Cousar 2016</b> .....	155
	Estudo ARRIVAL - Rosenfeld 2018.....	156
	Estudo KIWI - Davies 2016 .....	159
<b>6</b>	<b>RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS.....</b>	<b>163</b>
<b>7</b>	<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CUSTO-EFETIVIDADE.....</b>	<b>164</b>
7.1	Objetivo .....	164
7.2	População-alvo .....	164
7.3	Horizonte da análise.....	164
7.4	Perspectiva .....	164
7.5	Intervenção e comparadores .....	165
7.6	Taxa de desconto .....	165
7.7	Desfechos considerados.....	165
7.8	Estrutura do modelo .....	166
7.9	Características iniciais da população.....	169
7.10	Dados de clínicos.....	170
7.10.1	Mortalidade.....	170
7.10.2	Progressão da doença e efeito do tratamento .....	176
	Fonte: Volkova et al. (2019). (VOLKOVA et al., 2019) .....	179
7.10.3	Qualidade de vida: utilidades.....	185
7.11	Dados de custo .....	186
7.12	Resultados .....	191
7.13	Análise de sensibilidade .....	195
7.13.1	Análises de cenário.....	195
7.14	Análise de sensibilidade probabilística (PSA).....	196
<b>8</b>	<b>IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>201</b>
8.1	Perspectiva e objetivo da análise .....	201
8.2	Metodologia .....	201
8.3	Projeções e população-alvo .....	203
8.3.1	Epidemiologia.....	203
8.3.1	Acesso.....	204
8.3.2	Subpopulações elegíveis para Kalydeco® .....	206
8.4	Custos .....	208
8.5	Cálculo do impacto orçamentário .....	209
8.6	Cenários alternativos.....	210
<b>9</b>	<b>Proposta de Estratégia de Incorporação .....</b>	<b>211</b>



9.1	PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas) .....	211
9.2	Contrato inovador de portfólio .....	211
9.3	Previsibilidade .....	212
9.4	Proposta de Valor .....	212
<b>10</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>214</b>
<b>11</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>217</b>
	<b>ANEXO 1. BULA DE KALYDECO® .....</b>	<b>227</b>
	<b>ANEXO 2. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>251</b>
	<b>ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....</b>	<b>252</b>
	<b>ANEXO 4. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>.....</b>	<b>274</b>
	<b>ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....</b>	<b>275</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

<b>AweScore</b>	<i>Alfred Wellness Score</i>
<b>CFQ-R</b>	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-revised</i>
<b>CFTR</b>	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
<b>CPT</b>	Capacidade pulmonar total
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>EAG</b>	Evento adverso grave
<b>EAS</b>	Evento adverso sério
<b>EC</b>	Ensaio clínico
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EPx</b>	Exacerbações pulmonares
<b>FC</b>	Fibrose cística
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICr</b>	Intervalo de credibilidade
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>ITT</b>	Intenção de tratar
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>MQ</b>	Mínimos quadrados
<b>NNT</b>	Número necessário a tratar
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica
<b>ppVEF1</b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto)
<b>QALY</b>	Ano de vida ajustado pela qualidade
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>RCEI</b>	Razão de custo efetividade incremental coem inglês ICER)
<b>REBRAFC</b>	Registro Brasileiro de Fibrose Cística
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>VEF1</b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classes das mutações de <i>CFTR</i> e potenciais estratégias de tratamentos. Adaptado de Kotha, 2013. (KOTHA; CLANCY, 2013).....	17
Tabela 2. Descrição dos pacientes quanto ao estudo genético da FC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) 20	
Tabela 3. População com FC e mutações <i>gating</i> .....	21
Tabela 4. Preço de Kalydeco® para sua incorporação. ....	30
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO. ....	32
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	34
Tabela 7. Estratégias de busca. ....	37
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	43
Tabela 9. Variação ajustada dos escores do CFQ-R da linha de base à semana 48, por grupo de tratamento. Quittner, 2015. (QUITTNER et al., 2015) .....	49
Tabela 10. Eventos adversos entre os pacientes do estudo PERSIST (valores agrupados). McKone, 2014. (MCKONE et al., 2014).....	56
Tabela 11. EAs moderados e graves. Accurso, 2010. (ACCURSO et al., 2010) .....	76
Tabela 12. Características do paciente nas coortes de segurança LTSS (pacientes do Reino Unido) .....	82
Tabela 13. Características do paciente nas coortes de segurança LTSS (pacientes nos EUA) ....	82
Tabela 14. Características do paciente nas coortes de segurança LTSS (pacientes do Reino ....	91
Tabela 15. Comparação entre as medidas de interesse antes e depois do tratamento com ivacaftor. Adaptado de Dryden, 2016. (DRYDEN et al., 2018) .....	106
Tabela 16. Eventos de EPx antes e após o início do ivacaftor em pacientes com idade ≥6 anos com mutações G551D e não-G551D (BRIO) (HUBERT, D, FAJAC, I, MUNCK, A, 2018) .....	113
Tabela 17. Uso de recursos de saúde nos 12 meses antes e após o início do ivacaftor em pacientes com idade ≥6 anos com mutações G551D ou não G551D (BRIO) (HUBERT, D, FAJAC, I, MUNCK, A, 2018).....	113
Tabela 18. Alterações no IMC e no escore z de IMC ao longo de 12 meses em pacientes com idade ≥6 anos com a mutação G551D, mutações não-G551D (BRIO) (HUBERT, D, FAJAC, I, MUNCK, A, 2018).....	114
Tabela 19. Desfechos de crescimento do estudo GOAL. Stalvey, 2017. (STALVEY et al., 2017).....	117
Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.....	122
Tabela 21. Estudos incluídos para análise.....	124
Tabela 22. Continuação – estudos incluídos para análise.....	132
Tabela 23. Continuação – Estudos incluídos para análise.....	134
Tabela 24. Continuação – Estudos incluídos para análise.....	137

Tabela 25. Continuação – Estudos incluídos para análise.....	140
Tabela 26. Continuação – Estudos incluídos para análise.....	143
Tabela 27. Continuação – Estudos incluídos para análise.....	145
Tabela 28. Estudos incluídos para análise.....	150
Tabela 29. Resultados da análise do caso-base. Dilokthornsakul, 2016. (DILOKTHORNSAKUL; HANSEN; CAMPBELL, 2016) .....	152
Tabela 30. Eventos adversos. Rosenfeld, 2018. (ROSENFELD et al., 2018).....	157
Tabela 31. Características da população em ensaio clínico e no Registro Brasileiro.....	169
Tabela 32. Parâmetros da distribuição de Gompertz usados para projeções de sobrevivência - com base na população de CFRI (todos os genótipos).....	172
Tabela 33. Covariáveis, coeficientes e valores de referência do modelo CPH.....	174
Tabela 34. Anual de diabetes por gênero e idade na população com FC no Reino Unido (todos os genótipos, por pessoa-ano).....	177
Tabela 35. Diminuição da taxa de declínio de ppVEF1 em pacientes tratados com Kalydeco® + tratamento padrão em comparação com o tratamento padrão .....	179
Tabela 36. Taxa anual de descontinuação (por pessoa-ano) .....	181
Tabela 37. Taxa anual de incidência de efeitos adversos .....	184
Tabela 38. Parâmetros e erro-padrão estimados para a equação de utilidade.....	185
Tabela 39. Utilidades Pós-Transplante.....	186
Tabela 40. Custo médio por exacerbação .....	187
Tabela 41. Custo médio anual hospitalar (outros custos, exceto o custo da exacerbação), por faixa etária.....	188
Tabela 42. Custo médio anual ambulatorial, por faixa etária .....	188
Tabela 43. Custo médio anual ambulatorial, por faixa etária .....	190
Tabela 44. Custos de tratamento de efeitos adversos.....	190
Tabela 45. Kalydeco®+ tratamento padrão vs. tratamento padrão - Resultados em Saúde no Caso Base .....	193
Tabela 46. Kalydeco® + tratamento padrão vs. Tratamento padrão - Resultados de Custos no Caso Base .....	194
Tabela 47. Parâmetros e distribuições considerados na análise de sensibilidade probabilística .....	197
Tabela 48. Parâmetros e Respectivos Valores Considerados na Análise de Impacto Orçamentário .....	203
Tabela 49. Parâmetros e Respectivos Valores Considerados na Análise de Impacto Orçamentário .....	205
Tabela 50. Projeção de faixa etária .....	207
Tabela 51. Caso base, curva de absorção.....	208



Tabela 52. Custos assumidos no modelo .....	208
Tabela 53. Impacto orçamentário no cenário proposto .....	209
Tabela 54. Cenários alternativos, velocidade de divulgação e variabilidade de impacto no orçamento incremental.....	210

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos pacientes em relação ao estado de nascimento, 2016 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) .....	19
Figura 2. Distribuição dos pacientes quanto ao resultado do estudo genético (n=3.104). Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a).....	20
Figura 3. Manifestações clínicas da FC em múltiplos órgãos. O’Sullivan, 2009. (O’SULLIVAN; FREEDMAN, 2009).....	22
Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014) .....	41
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. ....	42
Figura 6. Variação absoluta média em ppVEF1 a partir do <i>baseline</i> até a semana 48. Ramsey, 2011. (RAMSEY et al., 2011).....	45
Figura 7. Variação absoluta média em ppVEF1 a partir do <i>baseline</i> ( $\pm$ erro padrão da média) por grupo do estudo. Davies, 2013. (DAVIES et al., 2013b) .....	52
Figura 8. Variação absoluta média no ppVEF1 a partir do <i>baseline</i> em pacientes do estudo PERSIST. McKone, 2014. (MCKONE et al., 2014).....	59
Figura 9. Variação no peso comparado com a variação absoluta em ppVEF1 para pacientes $\leq$ 20 anos (A) e pacientes $>$ 20 anos (B). Borowitz, 2016. (BOROWITZ et al., 2016).....	71
Figura 10. Média de variações do índice de depuração pulmonar em relação ao <i>baseline</i> . Davies, 2013. (DAVIES et al., 2013a).....	73
Figura 11. Risco anual de hospitalizações, exacerbação pulmonar, morte ou transplante de órgão entre as coortes americana (US CFFPR) e britânica (UK CFR). Adaptado de Bessonova, 2018. (BESSONOVA et al., 2018) .....	86
Figura 12. Complicações associadas à fibrose cística nas coortes americana (US CFFPR) e britânica (UK CFR). Bessonova, 2018. (BESSONOVA et al., 2018).....	87
Figura 13. Resumo das alterações da função pulmonar ao longo do tempo em pacientes com ivacaftor e comparador, (A) US CFFPR e (B) UK CFR. ....	89
Figura 14. Função pulmonar ao longo do tempo em (A) pacientes nos EUA e (B) pacientes no Reino Unido.....	91
Figura 15. Proporção de pacientes com EPx ao longo do tempo em (A) pacientes nos EUA e (B) pacientes no Reino Unido .....	92
Figura 16. Proporção de pacientes com hospitalizações ao longo do tempo. (A) Para pacientes nos EUA, são apresentadas internações por qualquer motivo. (B) Para pacientes do Reino Unido, são mostradas hospitalizações por EPx .....	92
Figura 17. Prevalência de CFRD ao longo do tempo em (A) pacientes nos EUA e (B) pacientes no Reino Unido.....	93
Figura 18. Prevalência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ao longo do tempo em (A) pacientes nos EUA e (B) pacientes no Reino Unido .....	93

Figura 19. Abundância relativa no pré e pós tratamento. Ronan, 2017. (RONAN et al., 2018) .	97
Figura 20. Prevalência de patógenos comuns associados à FC antes e depois do tratamento com ivacaftor. Heltshe, 2015. (HELTSHE et al., 2015).....	100
Figura 21. Aumento do óxido nítrico fracionado exalado na população geral e em pacientes estratificados conforme a idade. Grasmann, 2015. (GRASEMANN et al., 2015) .....	108
Figura 22. Variação em ppVEF1, peso corporal e VR/CPT, em 14 dias após o início do tratamento com ivacaftor (dia 0). Hebestreit, 2013. (HEBESTREIT et al., 2013).....	110
Figura 23. Variação em ppVEF1 após o início do uso de ivacaftor e suas associações. Hebestreit, 2013. (HEBESTREIT et al., 2013) .....	111
Figura 24. Alteração do ppVEF1 ao longo de 12 meses de tratamento com ivacaftor em pacientes com idade $\geq 6$ anos com pelo menos uma mutação CFTR não-G551D (VOCAL) (CASTELLANI et al., 2018) .....	112
Figura 25. Pacientes que não apresentaram ou que apresentaram exacerbação pulmonar, de acordo com o número de episódios. Flume, 2017. (FLUME et al., 2018) .....	115
Figura 26. Escore Z de peso e altura. Stalvey, 2017. (STALVEY et al., 2017).....	118
Figura 27. Velocidade de crescimento. Stalvey, 2017. (STALVEY et al., 2017) .....	118
Figura 28. Fluxograma de seleção de estudos econômicos. ....	149
Figura 29. O modelo de Markov par a tratamento com ivacaftor em pacientes com fibrose cística. Dilokthornsakul, 2016. (DILOKTHORNSAKUL; HANSEN; CAMPBELL, 2016).....	151
Figura 30. Estrutura do modelo de micro simulação .....	168
Figura 31. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meyer no Brasil: registro Brasileiro de FC (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) .....	171
Figura 32. Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz - com base na população REBRAFC .....	172
Figura 33. Diminuição do ppVEF1 em pacientes tratados com Kalydeco® + tratamento padrão em comparação com o tratamento padrão .....	179
Figura 34. Resultados gráficos de sobrevivência da coorte .....	192
Figura 35. Curva de aceitabilidade de custo-benefício Kalydeco® + SOC .....	200
Figura 36. Curva de aceitabilidade de custo-benefício Kalydeco® + tratamento padrão.....	200
Figura 37. Modelos matemáticos para análogos de captação.....	202
Figura 38. Pacientes elegíveis para corretores de CFTR.....	206
Figura 39. Distribuição dos pacientes com fibrose cística por faixa etária (DataSUS).....	207

## 1 CONTEXTO

### 1.1 Objetivo do parecer

Ivacaftor (Kalydeco®) está sendo proposto para a seguinte indicação:

**Fibrose cística (FC):**

Tratamento da FC em pacientes com idade  $\geq 6$  anos e  $\geq 25$  kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de ivacaftor (Kalydeco®) no tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) que apresentem uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.

### 1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Atualmente, o manejo clínico da FC se concentra no tratamento dos sintomas da doença, mas falha em resolver sua causa primária, que é a perda de função da proteína produzida pelo gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*. (CAI et al., 2011; DE STEFANO et al., 2014) A necessidade de desenvolvimento de fármacos com ação direta na proteína defeituosa levou à criação de uma nova classe de fármacos denominada moduladores de CFTR, como o ivacaftor, que têm como alvo os defeitos funcionais da proteína CFTR oriundos das mutações específicas no gene *CFTR*. Dessa forma, esses fármacos são considerados medicamentos modificadores de doença e podem prolongar a sobrevivência de pacientes com FC em anos, até mesmo décadas. (MARTINIANO et al., 2014)

Nesse contexto, este documento visa fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de ivacaftor (Kalydeco®), visando uma amplificação da disponibilidade do medicamento ao rol de opções terapêuticas disponibilizadas pelo SUS para o tratamento de pacientes com FC.

## 2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

### 2.1 Visão geral da doença

A FC é uma doença de herança autossômica recessiva que se manifesta principalmente na infância. (GILLJAM, 2004; SARAIVA-PEREIRA; FITARELLI-KIEHL; SANSEVERINO, 2011) É considerada uma das doenças genéticas letais mais comuns na população caucasiana, causada por uma mutação no gene *CFTR*. (GUO et al., 2009; SARAIVA-PEREIRA; FITARELLI-KIEHL; SANSEVERINO, 2011)

A prevalência da FC é de 1/2.500 nascidos vivos na etnia branca. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA et al., 2011b) Cerca de 10.000 pacientes no Reino Unido apresentam FC, dos quais 57% são adultos. A sobrevida mediana prevista no Reino Unido é de 37 anos. (GRIESENBACH; ALTON, 2015) No Brasil, sabe-se que a incidência da doença é de 1/8.403 nascidos vivos, com idade média de óbito de 18,7 anos. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a; RODRIGUES et al., 2009)

Segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2015), em 2016, 4.654 pacientes estavam registrados na base de dados, e destes, 4.258 (91,5%) possuem dados de seguimento anual (através de dados de espirometria e/ou antropometria). Adicionalmente, para expressar a doença, é necessário que o indivíduo tenha duas mutações no gene *CFTR*, cada uma herdada de um dos pais. (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011) Essas mutações podem ser separadas em seis classes distintas de mutações. (BALTIMORE, 2011; KOTHA; CLANCY, 2013)

A FC é uma doença multissistêmica, que se caracteriza por sintomas como íleo meconial, insuficiência pancreática, insuficiência respiratória progressiva, infertilidade masculina e suor mais salgado. (CAI et al., 2011; GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2015; GUO et al., 2009) Adicionalmente, seu diagnóstico é baseado na presença de sintomas, tripsina imunorreativa alterada, teste do suor positivo e, se disponível, resultados de uma análise molecular do DNA para mutações específicas do gene codificante da proteína *CFTR*. (BROCHET et al., 2007)

Atualmente, os tratamentos disponíveis são direcionados para a redução dos sintomas e complicações decorrentes da doença, como suporte nutricional, alívio das obstruções das vias aéreas, tratamento de infecção das vias aéreas, supressão da inflamação e transplante pulmonar. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC), 2017) Não há opção terapêutica disponível para a correção da disfunção da proteína CFTR, causa primária da FC. (CAI et al., 2011; DE STEFANO et al., 2014)

## 2.2 Etiologia e fatores de risco

Para expressar a doença, é necessário que o indivíduo tenha 2 mutações no gene *CFTR*, cada uma herdada de um dos pais. (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011) Há mais de 1.900 mutações descritas no gene *CFTR*, e parte delas reportadas como associadas ao desenvolvimento de FC. Essas mutações podem ser separadas em seis classes distintas de mutações. (BALTIMORE, 2011; KOTHA; CLANCY, 2013)

**Tabela 1. Classes das mutações de *CFTR* e potenciais estratégias de tratamentos. Adaptado de Kotha, 2013. (KOTHA; CLANCY, 2013)**

Classe	I	II	III	IV	V	VI
<b>Defeito</b>	Prejuízo na biossíntese	Dobramento e transporte proteicos anormais	Defeito na abertura dos canais iônicos	Redução da condutância	Redução da síntese	Redução do tempo da proteína na membrana plasmática
<b>Exemplo</b>	G542X	F508del	G551D	R117H	2789+5 G-A	F508del corrigida

CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*.

As mutações de classe I resultam na biossíntese prejudicada de CFTR em níveis proteicos e de RNA mensageiro, resultando na ausência de CFTR na membrana plasmática. As mutações de

classe II causam alterações no dobramento proteico, maturação e degradação acelerada, levando a falha de CFTR no transporte proteico até a membrana plasmática. As mutações de classe III e IV levam à CFTR localizada normalmente na membrana plasmática, que apresenta abertura defeituosa do canal iônico (classe III) ou resulta em uma condução defeituosa de cloreto (classe IV). As mutações de classe V levam à diminuição da transcrição de CFTR normal e funcional, com níveis reduzidos de proteína na membrana plasmática. Por fim, as mutações de classe VI resultam em um *turnover* acelerado da proteína CFTR na superfície da célula. As mutações de classe I-III são consideradas não funcionais, enquanto as classes IV-VI são mutações que restringem algumas funções de CFTR. (KOTHA; CLANCY, 2013)

A proteína CFTR é expressa nas glândulas submucosas e na superfície apical das células epiteliais ciliadas dos tecidos bronquiais (DERICHS, 2013) e atua como canal de cloro na membrana epitelial, transportando o cloreto através da membrana apical da célula. (SARAIVA-PEREIRA; FITARELLI-KIEHL; SANSEVERINO, 2011) Essa proteína auxilia na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico das secreções pulmonares. (DERICHS, 2013)

A ausência ou disfunção da CFTR leva a um desequilíbrio no gradiente osmótico que causa desidratação do líquido na superfície das vias aéreas, aumento da viscosidade do muco e transporte mucociliar prejudicado. (DERICHS, 2013) Quando a hidratação das vias aéreas é deficiente, ocorre obstrução com muco espesso, tornando as vias aéreas vulneráveis à infecção crônica e inflamação. Consequentemente, ocorrem mudanças estruturais irreversíveis e insuficiência respiratória. (FLUME et al., 2012)

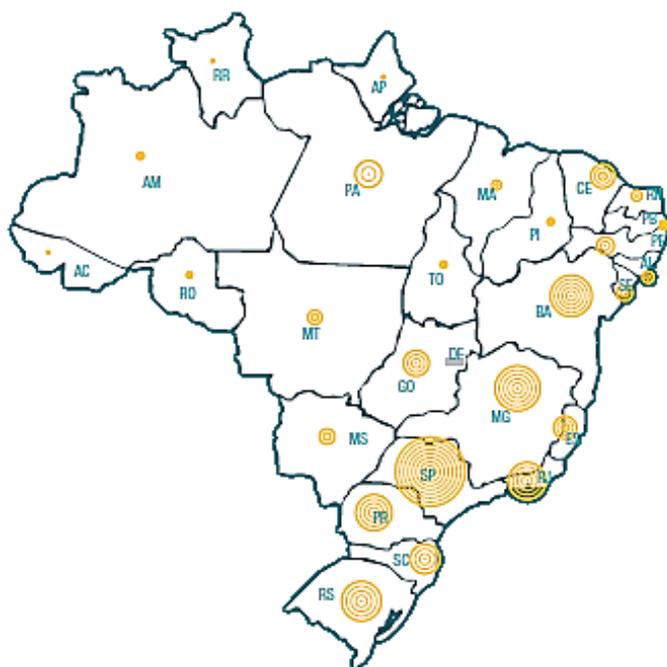
### 2.3 Epidemiologia

A FC é considerada uma das doenças genéticas letais mais comuns na população caucasiana, com prevalência de 1/2.500 nascidos vivos. (GUO et al., 2009; SARAIVA-PEREIRA; FITARELLI-KIEHL; SANSEVERINO, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA et al., 2011b) Na Europa, em média 1 em 2.000-3.000 recém-nascidos possuem FC. (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2002) Nos Estados Unidos, segundo o *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*, em 2017 a FC apresentou prevalência de 29.887 casos, com 880 novos casos identificados nesse mesmo ano. (BARLEY et al., 2017) Dados brasileiros demonstram que a incidência da doença no país é de 1/8.403

nascidos vivos. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a; RODRIGUES et al., 2009)

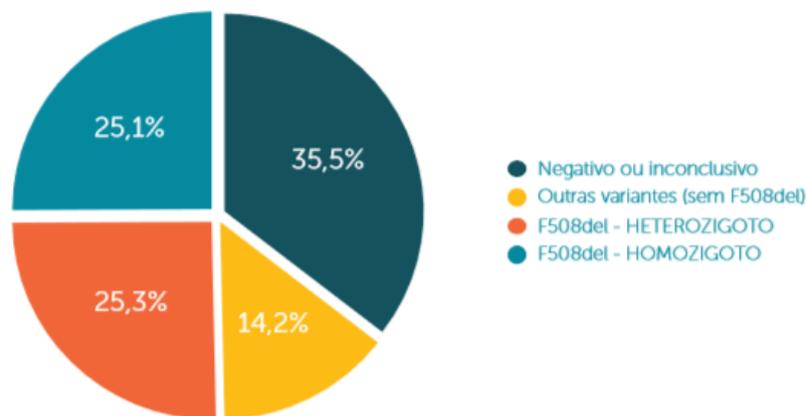
Segundo o REBRAFC (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a), em 2017, 4.654 pacientes estavam registrados na base de dados, e destes, 4.258 (91,5%) possuem dados de seguimento anual (algum dado de espirometria e/ou antropometria), mas é possível que existam muito mais pacientes sem diagnóstico e tratamento adequados.

Dos 4.654 pacientes registrados no momento da análise do banco de dados, 52,0% eram do sexo masculino e 68,5% eram caucasianos. A idade média em pacientes brasileiros é de 12,53 anos e 28,3% dos pacientes são maiores de 18 anos. Em relação à mortalidade, em 2016, foram registrados 58 óbitos por FC, principalmente por origem respiratória. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) A sobrevida média no Brasil foi estimada em 41,7 anos, com limite inferior em 37,7 anos (idade em que o intervalo de confiança [IC] cruza a probabilidade de sobrevivência de 50%). (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) Distribuição dos pacientes em relação ao estado de nascimento, São Paulo é o estado com o maior número de casos (25,5%), seguido por Minas Gerais (11,3%), Rio Grande do Sul (9,9%) e Bahia (9,7%), conforme indicado na Figura 1.



**Figura 1.** Distribuição dos pacientes em relação ao estado de nascimento, 2016 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

Em relação à mutação F508del, sua frequência varia em todo o mundo. (RASKIN et al., 2008) Lao *et al.*, 2003 (LAO et al., 2003), analisaram dados de 94 populações da Europa, sudoeste da Ásia e norte da África. Uma média de 70% dos cromossomos de pacientes com FC apresentaram mutação F508del. No Brasil, a mutação F508del é encontrada em cerca de 50% dos pacientes com pelo menos um alelo e 25,1% com mutações em dois alelos (homozigotos) (Figura 2; Tabela 2).



**Figura 2.** Distribuição dos pacientes quanto ao resultado do estudo genético (n=3.104). Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

**Tabela 2.** Descrição dos pacientes quanto ao estudo genético da FC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

Genótipo – descrição	n (%)
F508del - Homozigoto	778 (25,1%)
F508del - Heterozigoto	784 (25,3%)
Outras variantes (sem F508del)	440 (14,4%)
Negativo ou inconclusivo	1.102 (35,5%)
<b>Total de pacientes com genótipo</b>	<b>3.104 (100%)</b>

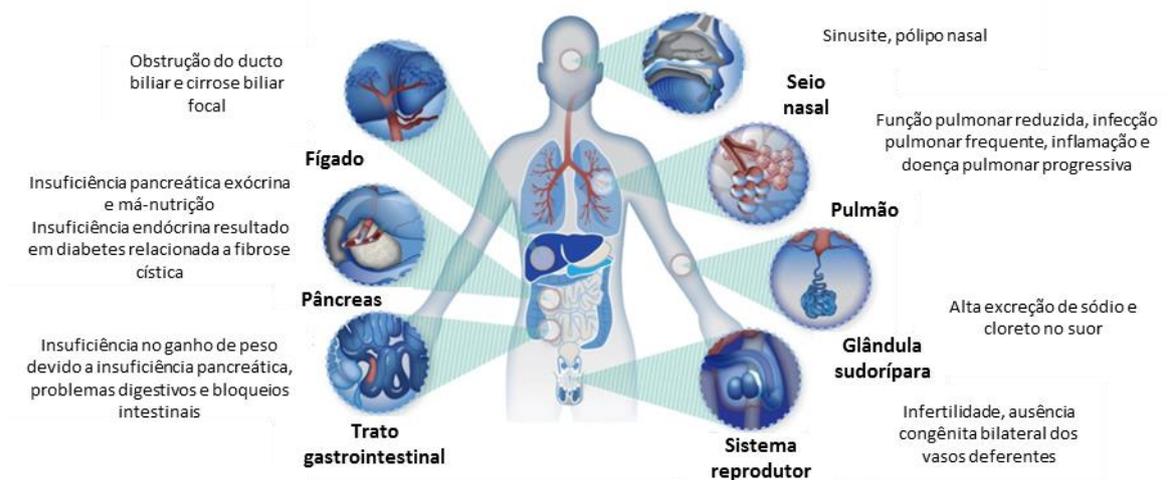
De acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016, (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) o número total de pacientes com fibrose cística registrados e em acompanhamento no Brasil, em 2016, é de 4.258 com algum acompanhamento. Os pacientes elegíveis para administrar o ivacaftor correspondem a 3% daqueles com uma mutação. Assim, o número estimado de pacientes é descrito na Tabela 3, com valores de 2017 e 2018 extrapolados da evolução do histórico dos pacientes de acordo com uma tendência simples.

**Tabela 3. População com FC e mutações *gating***

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Paciente com FC com acompanhamento</b>	1044	1612	1999	2510	2743	3327	3767	4258	4556	4875
<b>Pacientes elegíveis para Kalydeco®</b>	31	48	60	75	82	100	113	128	137	146

## 2.4 Manifestações clínicas

A FC é uma doença multissistêmica (Figura 3), caracterizada por sintomas como íleo meconial, insuficiência pancreática, insuficiência respiratória progressiva, infertilidade masculina e suor mais salgado. (CAI et al., 2011; GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2015; GUO et al., 2009) O acometimento pulmonar ocasionado pela doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e por infecções bacterianas persistentes, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, responde pela maior morbimortalidade dos pacientes, contabilizando 90% dos casos. (BROCHET et al., 2007; CAI et al., 2011; DAVIES, 2002; DE STEFANO et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL)., 2017)



**Figura 3. Manifestações clínicas da FC em múltiplos órgãos. O’Sullivan, 2009. (O’SULLIVAN; FREEDMAN, 2009)**

A tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com eliminação de escarro mucoide a levemente purulento é o sintoma respiratório mais frequente. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2017) Casos de pansinusite com obstrução nasal, sensação de peso na face e cefaleia também são frequentes. A tosse pode ocorrer juntamente com quadros de sibilância e dispnéia, principalmente em lactentes. Com o avanço da doença, a tosse torna-se mais frequente, passando a ser produtiva e persistente, configurando um quadro de doença pulmonar crônica e supurativa. Eventualmente podem ocorrer exacerbações do quadro clínico, com piora da tosse, aumento da produção de escarro, redução do apetite e perda de peso. Observa-se diminuição da tolerância ao esforço ao longo da progressão da doença, com exacerbação dos sintomas cada vez mais frequente e grave. (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011)

A insuficiência pancreática pode ocorrer em 90 a 95% dos pacientes com FC. A secreção defeituosa de enzimas digestivas e a má absorção de gordura no sistema gastrointestinal apresentam diversas consequências, incluindo esteatorreia e déficit de crescimento. Além disso, o desequilíbrio iônico no trato biliar pode levar a um risco aumentado de cálculo biliar e doença hepatobiliar. (DERICHS, 2013) Diabetes relacionada à FC ocorre devido à destruição do pâncreas, desencadeada por padrões de inflamação anormais e crônicos e que são típicos no pâncreas de um paciente com FC. (MARSHALL et al., 2005) Isto não só leva à deficiência de insulina, mas também pode resultar em resistência à insulina. (ELBORN, 2007)

## 2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da FC é baseado em achados clínicos, como doença pulmonar crônica (infecções e colonizações persistentes das vias aéreas), alterações gastrointestinais e nutricionais (emagrecimento, cirrose biliar focal, esteatorreia, íleo meconial), história de casos de FC em irmãos e níveis elevados de sódio e cloro no suor. (CABELL, 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011) As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, presença de taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 2017) Até 2016, de acordo com dados do REBRAFC, 59,7% dos pacientes com FC haviam sido diagnosticados devido a sintomas respiratórios persistentes. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística (ATHANAZIO et al., 2017), recomendam o diagnóstico e manejo multidisciplinar precoce, visando manter o estado nutricional normal e tratar as infecções respiratórias em tempo oportuno. A pesquisa da imunotripsina reativa (ITR) está incluída no “teste do pezinho”, que é indicado como triagem neonatal para a FC. De acordo com o REBRAFC, no período de 2009 a 2016 foram incluídos na base de dados do Registro Brasileiro 2.060 casos de FC, com 935 (45,39%) diagnosticados por triagem neonatal. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) Em 2015, cerca de 50% dos novos diagnósticos foram realizados desse modo. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016b) Segundo o *US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*, o número de pacientes diagnosticados com FC através de triagem neonatal nos Estados Unidos passou de 14,1% em 2002 para 58,4% em 2017. A mediana de idade do diagnóstico em 2017 foi de 3 meses. (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (CFF), 2017)

Quando o ITR é positivo nos recém-nascidos, o diagnóstico deve ser confirmado por meio do teste do suor. (ATHANAZIO et al., 2017) De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a FC, a dosagem quantitativa de cloreto no suor é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de FC. Consideram-se positivos os valores de cloreto e sódio no suor > 60 mEq/l. Além disso, como avaliação da doença pulmonar são sugeridos exames de imagem,

provas de função pulmonar e culturas de secreção respiratória. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 2017)

## 2.6 Qualidade de vida relacionada à saúde

A FC interfere em muitos aspectos importantes do funcionamento humano. Quando esses aspectos mudam, podemos observar uma diminuição na qualidade de vida do paciente diagnosticado. (UCHMANOWICZ et al., 2014) Além disso, devido aos avanços nas últimas décadas no tratamento da FC, houve um aumento na sobrevivência dos pacientes até a idade adulta, o que gerou esforços para proporcionar-lhes altos níveis de bem-estar. (BREDEMEIER; GOMES, 2007)

Sabe-se que pacientes homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR apresentam alta morbimortalidade e são significativamente maiores que a população geral. (STEPHENSON; BEAUCHAMP, 2015) Esses pacientes apresentam formas mais graves de FC (MARSON et al., 2013), comumente caracterizadas por insuficiência de glândulas exócrinas pancreáticas, doença hepática com hipertensão portal, diabetes, altos níveis de cloreto de suor e rápida e progressiva diminuição da função pulmonar. (DAVIS; SCHLUCHTER; KONSTAN, 2004; KNOWLES; DRUMM, 2012) De acordo com um novo estudo observacional retrospectivo em pacientes homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR  $\geq 12$  anos (Estudo BOI), esses pacientes foram caracterizados por alta prevalência de comorbidades, diminuição do VEF1 ao longo do tempo, alta proporção de culturas microbiológicas respiratórias positivas e hospitalizações frequentes. (HODGKINS et al., 2015; O'SULLIVAN et al., 2015)

No entanto, apesar dos avanços no tratamento sintomático, os pacientes continuam apresentando perda progressiva da função pulmonar e uma diminuição no VEF1 de 1 a 3% ao ano. (DE BOER et al., 2011; KONSTAN et al., 2012a) À medida que a função pulmonar diminui, as exacerbações pulmonares podem se tornar mais frequentes e o intervalo entre esses eventos pode ser menor. A frequência de exacerbações pulmonares não foi reduzida, apesar da variedade de tratamentos com FC. (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2014) Essas exacerbações têm um impacto significativo na morbimortalidade dos pacientes e aumentam o risco de futuras exacerbações, diminuem a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), ocasionalmente a necessidade de transplante de pulmão e morte. (KONSTAN et al., 2012a; SANDERS et al., 2010; SAWICKI et al., 2013; VAN DEVANTER; PASTA; KONSTAN, 2015; WATERS et al., 2012)

## 2.7 Impacto econômico

Embora a FC seja considerada uma doença progressiva, mas com baixa prevalência, pode estar associada a um impacto significativo nas despesas do sistema de saúde em termos de custos diretos e perda de produtividade, uma vez que os sintomas da doença frequentemente aparecem no início da vida, entre 7 e 10 anos de idade. (KOPCIUCH et al., 2017) Com a progressão da patologia, os pacientes precisam de mais uso de recursos, que incluem atendimento domiciliar, medicamentos e hospitalizações mais frequentes e duradouras. (VAN GOOL et al., 2013)

Nos Estados Unidos, os custos anuais estimados para pacientes com FC leve, moderada e grave em 2008 foram de US\$ 30.000,00, US\$ 57.000,00 e US\$ 215.000,00, respectivamente. Para todos os grupos de gravidade da doença, os custos foram maiores para crianças de 10 a 14 anos, com evidências de diminuição à medida que a idade aumenta (até 45 anos). Além disso, o custo estimado por paciente com FC variou de US \$ 15.600,00 para pacientes com doença leve e idade entre 40 e 44 anos, e US \$ 343.000,00 em pacientes com doença grave e idade entre 10 e 14 anos. (BECKER et al., 2011)

Considerando os pacientes homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, o custo médio anual por paciente foi de US\$ 24.400 no Canadá, entre 2014 e 2015. As exacerbações pulmonares, em particular, foram associadas a um uso considerável de recursos. O custo médio anual por paciente aumentou substancialmente com a diminuição da função pulmonar; US\$ 15.400 para VEF1 (% do previsto) (ppVEF1)  $\geq 70\%$ , US\$ 38.600 para ppVEF1 entre 41% e 69% e US\$ 36.600 para ppVEF1  $\leq 40\%$ . Além disso, de acordo com estimativas de um estudo australiano, entre 2004 e 2005, os custos diretos para pacientes homocigotos para a mutação F508del foram 26,8% maiores quando comparados aos outros genótipos de FC, sugerindo um alto impacto econômico associado a esse grupo de pacientes. (GU et al., 2015)

## 2.8 Necessidades médicas não atendidas

Atualmente, os tratamentos disponíveis visam diminuir os sintomas e as complicações decorrentes da doença, uma vez que não há cura para a FC. Assim, o arsenal terapêutico abrange o suporte nutricional (incluindo suplementação de enzimas pancreáticas), alívio da obstrução

das vias aéreas (com fisioterapia, medicamentos fluidificantes e broncodilatadores), tratamento de infecções das vias aéreas (antibióticos), supressão da inflamação (com medicamentos esteróides e anti-inflamatórios não esteróides) e transplante de pulmão. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC), 2017) Não há solução para a perda de função da proteína CFTR, a principal causa da CF. (CAI et al., 2011; DE STEFANO et al., 2014)

É necessária a disponibilidade de medicamentos que atuam diretamente sobre a proteína mutada, como medicamentos modificadores da doença (por exemplo, moduladores e corretores de CFTR), que fornecem benefícios multifatoriais com o objetivo de melhorar a morbimortalidade associada à FC e são capazes de prolongar a sobrevivência dos pacientes em décadas. (MARTINIANO et al., 2014) Além disso, são necessárias opções terapêuticas que diminuam o impacto da doença nos pacientes e em seus respectivos cuidadores e que permitam a realização de intervenções precoces para retardar ou prevenir o aparecimento de doenças pulmonares. (GRASEMANN; RATJEN, 2013)

Nesse cenário, a incorporação de medicamentos moduladores da proteína CFTR, como o Kalydeco® (ivacaftor), à lista de terapias disponíveis no SUS para o tratamento da FC, constitui uma nova opção terapêutica para pacientes que apresentam uma das seguintes mutações bloqueadoras no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R que atualmente possuem cuidados estritamente paliativos.

## 2.9 Tratamento

O tratamento atual da FC é limitado a terapias sintomáticas para fornecer suporte nutricional, melhorar o *clearance* das vias aéreas, e tratar manifestações clínicas da doença, como infecções pulmonares. O objetivo do tratamento é retardar a diminuição na função do órgão atingido pelo maior tempo possível e evitar complicações da doença. (RATJEN; GRASEMANN, 2012) No Brasil, os pacientes com FC recebem tratamentos que têm como objetivo apenas controlar os sintomas da FC, mas não tratam o defeito na proteína que causa a doença.

## **Agências Nacionais**

### **Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica**

O PCDT atual não faz menção ao uso de fármacos direcionados para corrigir a disfunção da proteína CFTR. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 2017) Os pacientes com manifestações pulmonares devem contar com um programa de fisioterapia respiratória, hidratação, tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação de secreções. O uso contínuo da alfadornase está associado à melhora ou manutenção da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 2017) Para pacientes com evidência clínica de insuficiência pancreática, o tratamento com enzimas pancreáticas é recomendado e está associado a um aumento da absorção de gordura e demais nutrientes, resultando na redução da frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal em pacientes acometidos da doença. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 2017) Cerca de 80% dos pacientes brasileiros com FC utiliza enzimas pancreáticas. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

### **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**

#### **Tratamento Respiratório:**

Recomendam-se nebulizações diárias com diversos medicamentos utilizando um sistema de inalação, considerado essencial para garantir a eficácia do tratamento. São recomendados inaladores ultrassônicos (salina hipertônica), a jato de ar (tobramicina, colistimetato, dornase alfa e salina hipertônica), membrana vibratória ativa (tobramicina, colistimetato, dornase alfa e salina hipertônica) e membrana vibratória passiva com adaptação do padrão respiratório (tobramicina e colistimetato). Outros tratamentos empregados em pacientes com FC consistem em fisioterapia respiratória diária e exercícios aeróbios ou anaeróbios 3 a 5 vezes por semana, com 20 e 30 minutos de duração. (ATHANAZIO et al., 2017)

Existem também tratamentos com moduladores de CFTR, que podem ser potenciadores (classes III, IV e V) e corretores (classes I e II). O Ivacaftor é um potenciador que foi inicialmente estudado em pacientes com mutação G551D (classe III). Seu uso teve efeitos relevantes na diminuição dos



níveis de cloreto no suor, melhora no VEF1 e no ganho de peso, além de reduzir o número de exacerbações e melhora na qualidade de vida. (ATHANAZIO et al., 2017)

#### Tratamento Gastrointestinal e Nutricional:

O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico. O primeiro consiste em enemas hiperosmolares, utilização de sonda nasogástrica aberta, hidratação e controle eletrolítico. Por sua vez, o tratamento cirúrgico é realizado por meio de técnicas minimamente invasivas, como ileostomia e reanastomose. (ATHANAZIO et al., 2017)

#### **Agências Internacionais**

##### *Cystic Fibrosis Foundation*

#### Tratamento Respiratório:

A diretriz clínica pulmonar de 2013 incluiu recomendações para aerosolterapia (broncodilatadores, antibióticos e agentes mucoativos), antibióticos e moduladores do CFTR. (MOGAYZEL et al., 2013) De modo geral, não foram observadas evidências suficientes para emissão de recomendação favorável ou não ao uso de broncodilatadores (agonistas de B2 e anticolinérgicos) e de antibióticos orais (anti-*Staphylococcus aureus/Pseudomonas aeruginosa*) para o tratamento de pacientes com FC com  $\geq 6$  anos de idade. Já o uso de antibióticos inalatórios (trobramicina e aztreonam) foi recomendado para o tratamento de casos leves a avançados de doença pulmonar. Em relação aos agentes mucoativos, a dornase alfa e salina hipertônica são recomendados para o tratamento de casos leves a graves de doença pulmonar. (MOGAYZEL et al., 2013)

Segundo a atualização para o uso de moduladores de CFTR de 2018 (REN et al., 2018), para pacientes com FC com  $\geq 6$  anos de idade, portadores de mutações de *gating* diferentes de G551D ou R117H, recomenda-se o uso condicional de ivacaftor. Ainda, recomenda-se o uso de ivacaftor/lumacaftor para o tratamento de pacientes homocigotos para a mutação F508del, adultos e pediátricos ( $\geq 12$  anos), que apresentem VEF1  $< 90\%$  do que o previsto. O uso de ivacaftor/lumacaftor também é recomendado, com restrições, para o tratamento de pacientes

1) adultos e pediátricos (<12 anos de idade) com VEF1 >90% do que o previsto; e 2) para pacientes pediátricos entre 6 e 11 anos de idade, tanto com VEF1 <40% quanto entre 40 e 90%. (REN et al., 2018)

### 3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Kalydeco® (ivacaftor) é um fármaco modulador e de atividade potencializadora da proteína CFTR, ou seja, aumenta a regulação dos canais iônicos da CFTR *in vitro*, melhorando o transporte de cloreto. Contudo, o mecanismo exato que leva o Kalydeco® (ivacaftor) a prolongar a atividade de regulação de algumas formas mutantes do CFTR ainda não foi completamente elucidado. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2015)

Adicionalmente, o medicamento é indicado para o tratamento de FC em pacientes com idade igual ou superior a 6 anos e com um peso igual ou superior a 25 kg, que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

#### 3.1 Posologia e modo de administração

Pacientes com FC adultos, adolescentes e crianças com  $\geq 6$  anos de idade e com um peso  $\geq 25$  kg devem tomar 150 mg de Kalydeco® (ivacaftor), a cada 12 horas. A dose diária total de é de 300 mg. Adicionalmente, a via de administração é oral. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

Vale ressaltar que em caso de genótipo desconhecido, deve-se realizar um método de genotipagem exato e validado antes de iniciar o tratamento com o medicamento, para confirmar a presença de uma mutação indicada em pelo menos um alelo do gene CFTR. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

### 3.2 Mecanismo de ação

A proteína CFTR é um canal de cloreto presente na superfície de células epiteliais em múltiplos órgãos. O ivacaftor é um potencializador da proteína CFTR que facilita o aumento de transporte de cloreto ao potencializar a abertura do canal da proteína CFTR na superfície celular. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

O nível geral de transporte CFTR de cloreto mediado por ivacaftor é dependente da quantidade de proteína CFTR na superfície celular e do nível de resposta de uma proteína CFTR mutante específica quanto à potencialização de ivacaftor. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

Ivacaftor pode potencializar a probabilidade de abertura de canal de formas mutantes de CFTR associadas com defeitos na atividade de abertura do canal, incluindo as mutações G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P e G1349D do gene *CFTR*, resultando na melhoria de transporte de cloreto *in vitro*. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

Vale ressaltar que a mutação G970R causa um defeito de *splicing*, resultando em pouca a nenhuma proteína CFTR na superfície celular. Dessa forma, o baixo nível resultante de proteína pode ser potencializado por ivacaftor. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

### 3.3 Preço do medicamento

O preço fábrica (PF) 18% aprovado para Kalydeco® 150 mg é de R\$ 84.999,75 ((CMED), [s.d.]) O preço proposto para incorporação é de R\$ 67.863,80 (Tabela 4). Portanto, este preço representa uma redução de 20,16% frente ao preço atual do produto, equivalente ao coeficiente de adequação de preço (CAP).

**Tabela 4. Preço de Kalydeco® para sua incorporação.**

Tecnologia	Preço (R\$)	Fonte	Código
Kalydeco® 150 mg	67.863,80	CMED 08/2019	1382300020014

#### 4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Atualmente, no PDCT, não há menção do uso de fármacos para correção da disfunção da proteína CFTR. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2017) Os pacientes com FC recebem tratamentos que têm como objetivo apenas o controle sintomático da FC, sem a modificação do curso da doença.

Dessa forma, para o tratamento medicamentoso das manifestações pulmonares, recomenda-se o uso de alfadornase e tobramicina. A alfadornase é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco das vias aéreas por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com FC. A diminuição da viscosidade do muco facilita a expectoração, contribuindo para a desobstrução das vias aéreas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2017)

Adicionalmente, o uso de antibióticos por via inalatória permite maior concentração do fármaco nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica do que os antibióticos sistêmicos, oferecendo, dessa forma, uma alternativa relevante de tratamento nos pacientes com FC. A tobramicina é antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, sendo eficaz no tratamento das infecções por bactérias Gram-negativas, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2017)

Em relação ao tratamento medicamentoso da insuficiência pancreática relacionada à FC, segundo o PDCT, recomenda-se o uso de enzimas pancreáticas, o que resulta em um aumento da absorção de gordura e demais nutrientes, reduzindo a frequência de evacuações, melhorando a consistência das fezes e ganho ponderal em pacientes acometidos da doença. No Brasil, o único medicamento disponível é a pancreatina. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2017)

## 5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

**Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes com FC com idade $\geq$ 6 anos com que apresentem uma das seguintes mutações no gene <i>CFTR</i> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R;
<b>I - Intervenção</b>	Ivacaftor (Kalydeco®).
<b>C - Comparação</b>	Tratamento de suporte, tratamento sintomático e placebo.
<b>O - Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais. Estudos de custo da doença, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e impacto orçamentário.

FC: fibrose cística.

**Pergunta:** Ivacaftor (Kalydeco®) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com FC que apresentem alguma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R?

#### 5.1.1 Intervenção

Ivacaftor (Kalydeco®).

#### 5.1.2 População

Pacientes com FC com idade  $\geq$  6 anos que apresentem uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

### 5.1.3 Comparação

Foram considerados os tratamentos de suporte, tratamento sintomático e placebo.

## 5.2 Estratégia de busca

### 5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia, segurança e custo-efetividade do Ivacaftor em pacientes com FC com idade  $\geq 6$  anos que apresentassem uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. As buscas eletrônicas foram realizadas até maio de 2019 nas bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### 5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para RS + ECR	Filtro Observacional	Filtro para econômico
<b>PUBMED</b>	<p>("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocystic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocystic Disease" OR "Pancreas Fibrocystic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas")</p>	<p>("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" "3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "VX-770" OR "Kalydeco")</p>	<p>(search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])</p>	<p>("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR "Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12")</p>	<p>((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$.mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$.mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$.mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))</p>
<b>LILACS</b>	<p>("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística")</p>	<p>("ivacaftor" OR "Kalydeco")</p>	-	-	<p>(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-</p>

Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR

"Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

<b>CRD</b>	(Cystic Fibrosis)	(ivacaftor OR Kalydeco)	-	-	-
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	("Cystic Fibrosis")	("ivacaftor" OR "Kalydeco")	-	-	-

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

**Tabela 7. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS + ECR)**

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocystic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocystic Disease" OR "Pancreas Fibrocystic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas") AND ((("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "VX-770" OR "Kalydeco")))) AND (((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))))

**Resultado: 281 títulos**

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (ESTUDOS OBSERVACIONAIS)**

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocystic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocystic Disease" OR "Pancreas Fibrocystic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas") AND ((("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "VX-770" OR "Kalydeco")))) AND ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR "Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12")

**Resultado: 73 títulos**

▪ **ESTRATÉGIA 3 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocystic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocystic Disease" OR "Pancreas Fibrocystic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas")) AND ((("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "VX-770" OR "Kalydeco")))) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct

service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.)

**Resultado: 45 títulos**

#### LILACS

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("ivacaftor" OR "Kalydeco")

**Resultado: 3 títulos**

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("ivacaftor" OR "Kalydeco") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmaco-economia OR Farmaco-economia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmaco-economics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmaco-economía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

---

**Resultado: 1 título**

**CRD**

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("ivacaftor" OR "Kalydeco")

**Resultados: 12 títulos**

**COCHRANE**

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("ivacaftor" OR "Kalydeco")

**Resultados: 4 revisões completas**

---

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

### 5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com FC com idade  $\geq 6$  anos que apresentassem uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R que utilizassem ivacaftor como tratamento.

Optou-se por utilizar estratégias de buscas sem filtros de comparadores com intuito de amplificar os resultados das buscas e analisar todos os estudos que avaliaram o uso de ivacaftor. Não foram utilizados filtros para desfechos na busca por evidências clínicas.

### 5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

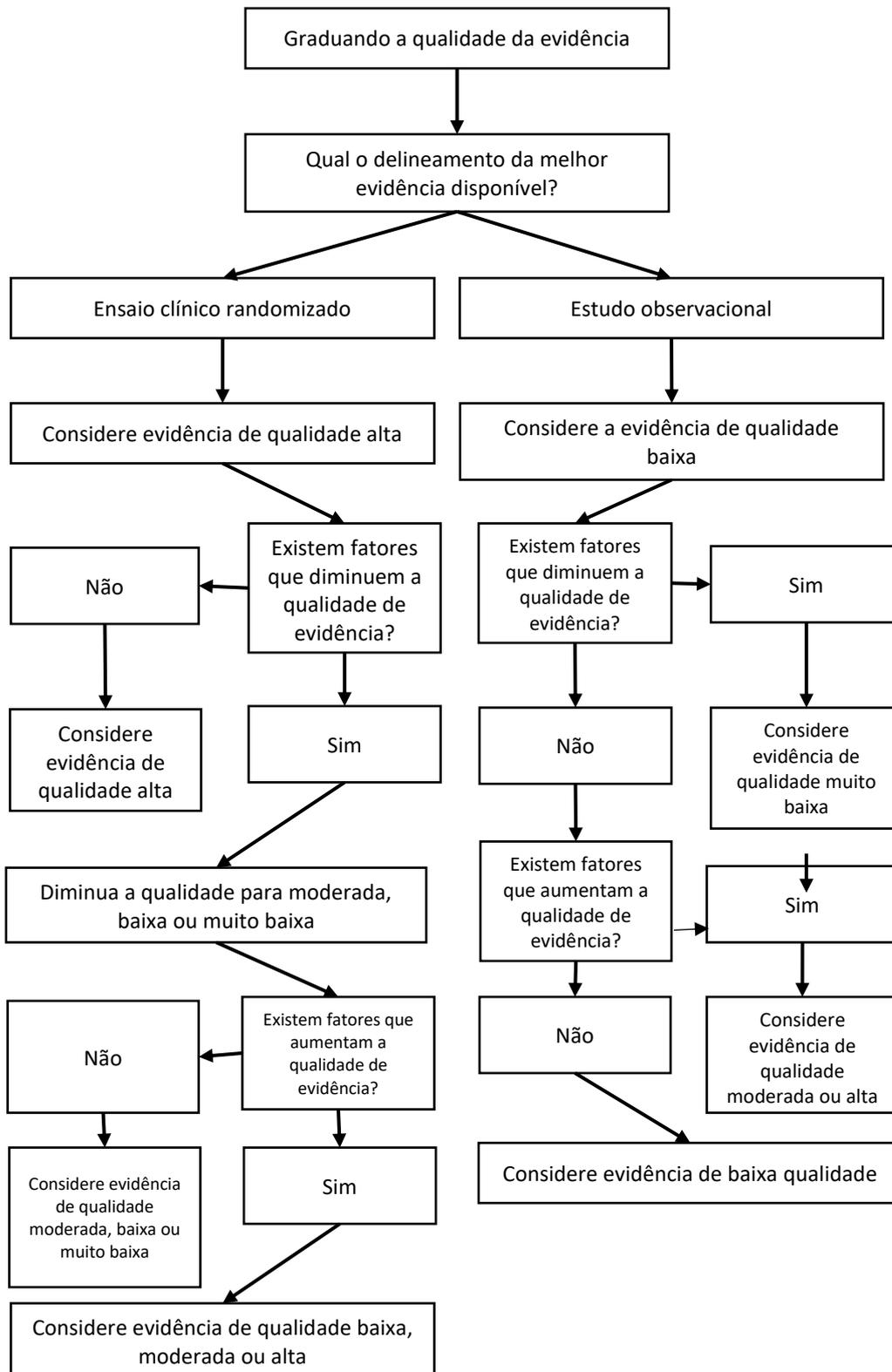
#### **5.4.1 Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

#### **5.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo na Figura 4.



**Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.**

(MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014)

## 5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

### 5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas simples nas bases de dados 419 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram citações 60 para leitura na íntegra. Destas, 24 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (

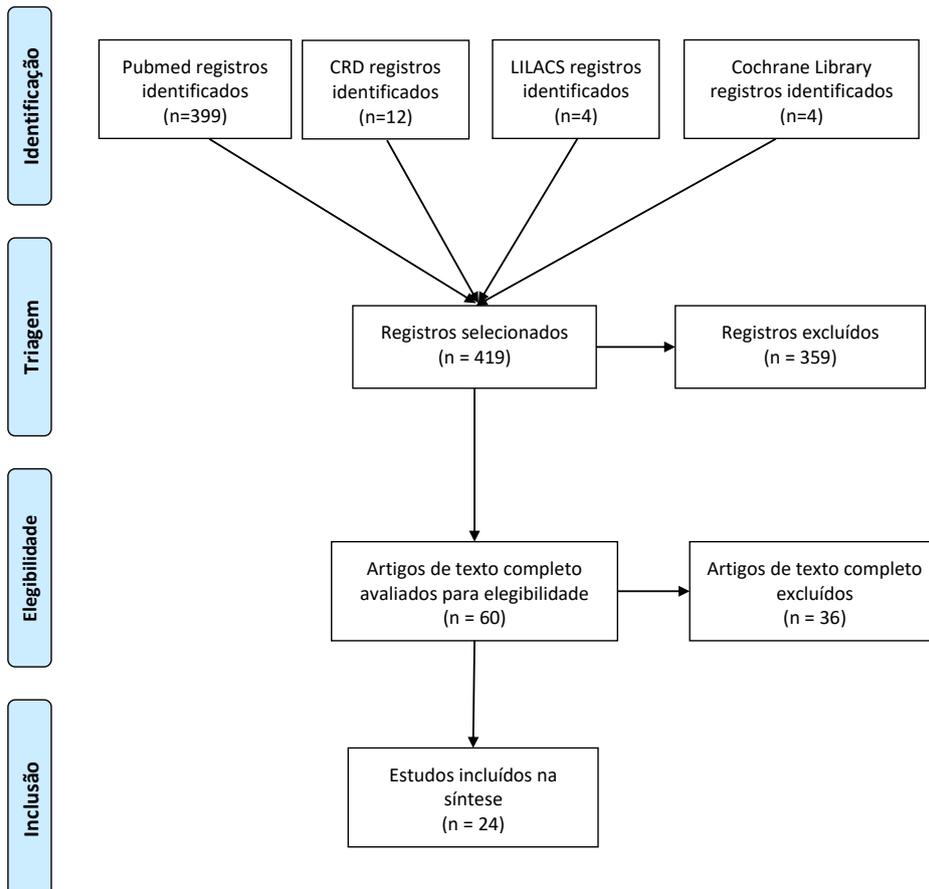
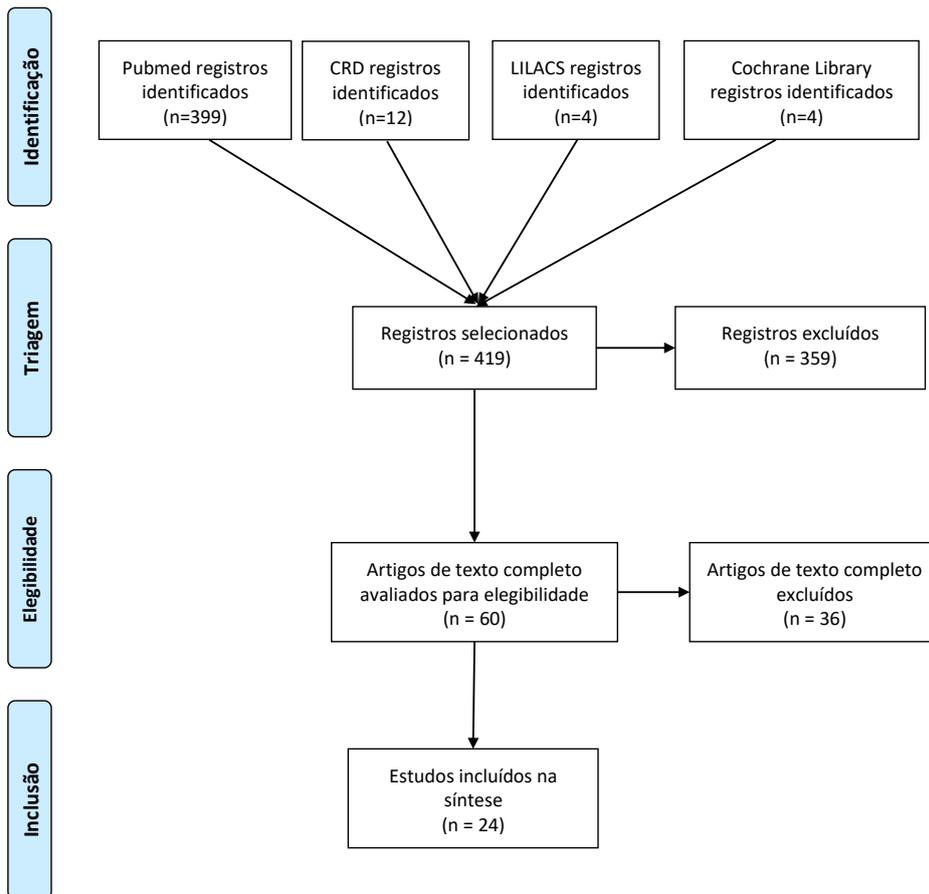


Figura 5; Tabela 8).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e, os principais resultados dos estudos encontram-se apresentados na Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24, Tabela 25, Tabela 26 e Tabela 27 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 5). Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.



**Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

Autor	Publicação	Ano	Referência
<b>ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS</b>			
Ramsey <i>et al.</i>	<i>N Engl J Med</i>	2011	(RAMSEY <i>et al.</i> , 2011)
Quittner <i>et al.</i>	<i>Health and Quality of Life Outcomes</i>	2015	(QUITTNER <i>et al.</i> , 2015)
Davies <i>et al.</i>	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	2013	(DAVIES <i>et al.</i> , 2013b)
McKone <i>et al.</i>	<i>Lancet Respir Med</i>	2014	(MCKONE <i>et al.</i> , 2014)
Peleg <i>et al.</i>	<i>J Cyst Fibros</i>	2017	(PELEG <i>et al.</i> , 2018)
Edgeworth <i>et al.</i>	<i>Clin Sci (Lond)</i>	2017	(EDGEWORTH <i>et al.</i> , 2017)
Borowitz <i>et al.</i>	<i>Dig Dis Sci</i>	2016	(BOROWITZ <i>et al.</i> , 2016)
Davies <i>et al.</i>	<i>Lancet Respir Med</i>	2013	(DAVIES <i>et al.</i> , 2013a)
Accurso <i>et al.</i>	<i>N Engl J Med</i>	2010	(ACCURSO <i>et al.</i> , 2010)
De Boeck <i>et al.</i>	<i>J Cyst Fibros</i>	2014	(DE BOECK <i>et al.</i> , 2014)
<b>ESTUDOS OBSERVACIONAIS</b>			

<b>Autor</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
<b>Bessonova et al.</b>	<i>Thorax</i>	2018	(BESSONOVA et al., 2018)
<b>Volkova et al.</b>	<i>J Cyst Fibros</i>	2019	(VOLKOVA et al., 2019)
<b>Kirwan et al.</b>	<i>Ann Am Thorac Soc</i>	2018	(KIRWAN et al., 2019)
<b>Ronan et al.</b>	<i>Chest</i>	2017	(RONAN et al., 2018)
<b>Rowe et al.</b>	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	2014	(ROWE et al., 2014)
<b>Heltshe et al.</b>	<i>Clin Infec Dis</i>	2015	(HELTSHE et al., 2015)
<b>O' Connor et al.</b>	<i>J Cyst Fibros</i>	2016	(O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016)
<b>McCormick et al.</b>	<i>Int Forum Allergy Rhinol.</i>	2019	(MCCORMICK et al., 2019)
<b>Dryden et al.</b>	<i>Arch Dis Child</i>	2016	(DRYDEN et al., 2018)
<b>Grasemann et al.</b>	<i>J Cyst Fibros</i>	2015	(GRASEMANN et al., 2015)
<b>Hebestreit et al.</b>	<i>J Cyst Fibros</i>	2013	(HEBESTREIT et al., 2013)
<b>ANÁLISES POST HOC</b>			
<b>Flume et al.</b>	<i>J Cyst Fibros</i>	2017	(FLUME et al., 2018)
<b>Stalvey et al.</b>	<i>Pediatrics</i>	2017	(STALVEY et al., 2017)
<b>Konstan et al.</b>	<i>Pediatr Pulmonol</i>	2015	(KONSTAN et al., 2015)

## 5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

### ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

#### **Ramsey 2011 (Estudo STRIVE) - A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1B/A

Ramsey *et al.*, 2011 (RAMSEY *et al.*, 2011), realizaram um estudo internacional, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de fase III com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de ivacaftor em pacientes com FC com a mutação G551D no gene *CFTR*.

Para isso, considerando os critérios de inclusão, foram selecionados apenas pacientes com 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de FC, com a mutação G551D em pelo menos um alelo do gene *CFTR* e com ppVEF1 (% do valor previsto de VEF1) entre 40 e 90%. Os pacientes foram randomicamente alocados em uma proporção de 1:1 para o tratamento com ivacaftor 150 mg a cada 12 horas, ou placebo por 48 semanas. Durante o estudo, todos os pacientes continuaram a administração regular de fármacos prescritos antes do início do estudo, exceto solução salina hipertônica inalada. A randomização foi realizada de acordo com a idade (pacientes maiores de 18 anos e pacientes < 18 anos) e com a função pulmonar (pacientes com menos de 70% de ppVEF1 e pacientes com 70 % ou mais de ppVEF1).

O desfecho primário de eficácia avaliado foi a variação absoluta no ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 24. Os desfechos secundários foram variação no ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 48, tempo até a primeira exacerbação pulmonar até a semana 24 e a semana 48, concentração de cloreto no suor (medida para avaliar o funcionamento de CFTR) até as semanas 24 e 48, sintomas respiratórios reportados por pacientes nas semanas 24 e 48, avaliados pelo domínio respiratório do questionário de qualidade de vida em FC<sup>1</sup> (do inglês *Cystic Fibrosis Questionnaire-revised*, CFQ-R), variações no peso a partir do *baseline* até a semana 24 e até a semana 48 e variação no cloreto no suor a partir do *baseline* até a semana 24 e até a semana 48. Desfechos terciários incluíram o número e duração de exacerbação pulmonar, número total

---

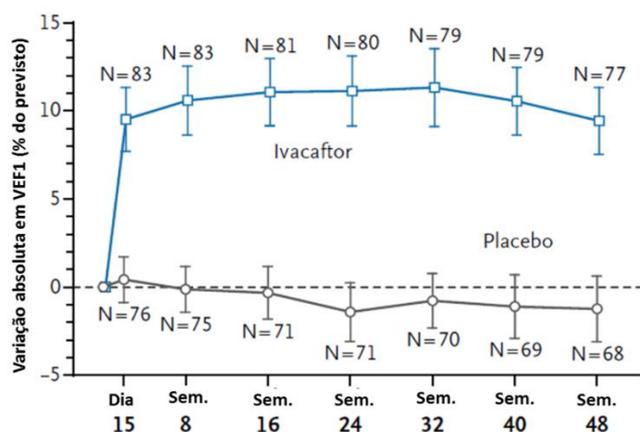
<sup>1</sup> Esse questionário tem uma escala de 100 pontos, onde os maiores números indicam um menor efeito do sintoma na qualidade de vida do paciente. Considera-se quatro pontos a diferença mínima clinicamente importante. (DAVIES *et al.*, 2013b)

de dias de hospitalização por exacerbação pulmonar e a necessidade de terapia com antibióticos para sinais e sintomas sinopulmonares. Segurança também foi um desfecho avaliado.

O estudo foi composto por 167 pacientes nos dois braços de tratamento. Desses, 161 pacientes foram tratados com pelo menos uma dose [análise de intenção de tratar (ITT)], sendo 83 pacientes no grupo ivacaftor e 78 pacientes no grupo placebo. Desses, 12 pacientes descontinuaram o estudo devido ao uso de salina hipertônica no momento do início do tratamento. Dessa forma, 77 pacientes foram alocados para o grupo ivacaftor e 68 para o grupo placebo, totalizando 145 pacientes que completaram as 48 semanas do estudo. Desses pacientes, apenas um paciente negou ser incluído na análise de extensão aberta conhecida como estudo PERSIST (MCKONE et al., 2014).

Os dois grupos de tratamento eram similares em termos de gênero (52,0% feminino) e na média de idade (25,7 anos). A maioria dos pacientes tinha 18 anos ou mais (78%). No *baseline*, os grupos de tratamento foram similares na média de ppVEF1 (63,6%), média de cloreto no suor (100,2 mmol/L), altura (167 cm), peso corporal (61,5 kg) e IMC (21,8 kg/m<sup>2</sup>).

Até o final da semana 24, houve um aumento de 10,4 pontos percentuais no valor de ppVEF1 em relação ao *baseline* no grupo ivacaftor. No entanto, no grupo placebo o valor de ppVEF1 diminuiu em 0,2 pontos percentuais (efeito do tratamento: 10,6 pontos percentuais;  $p < 0,001$ ) (Figura 6).



**Figura 6. Variação absoluta média em ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 48. Ramsey, 2011. (RAMSEY et al., 2011)**



ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto)

Os valores e os intervalos de confiança 95% estão ajustados; os primeiros pontos do gráfico são dados do *baseline*.

Essa melhora no grupo ivacaftor resultou em uma média de aumento de VEF1 de 0,367 litros no grupo ivacaftor e de 0,006 litros no grupo placebo (efeito do tratamento: 0,361 litros;  $p < 0,001$ ) a partir do *baseline* até a semana 24, correspondendo a uma variação relativa a partir do *baseline* de 17,2% no grupo ivacaftor e de 0,1% no grupo placebo. Um efeito do tratamento com ivacaftor foi visto no dia 15 do tratamento (efeito do tratamento: 9,3 pontos percentuais;  $p < 0,001$ ). Um efeito significativo do tratamento foi mantido ao longo do estudo, com uma variação em ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 48 de 10,5 pontos percentuais a mais para ivacaftor quando comparado ao grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A distribuição anual a partir do *baseline* até a semana 24 mostrou que aproximadamente 75% dos pacientes que foram tratados com ivacaftor apresentaram uma média de aumento de 5% ou mais. Destaca-se ainda, que o efeito de ivacaftor, quando comparado com placebo, foi significativo em diferentes subgrupos avaliados (idade, sexo, VEF1 no *baseline*).

Na semana 48, 67% dos pacientes do grupo ivacaftor não relataram casos de exacerbação pulmonar, sendo que no grupo placebo, esse valor foi de 41% [*hazard ratio* (HR) com ivacaftor: 0,455;  $p = 0,001$ ] ou um a redução de 55% no risco de exacerbação pulmonar. Observaram-se 99 exacerbações pulmonares no grupo placebo (em 44 pacientes) *versus* 47 casos no grupo tratado com ivacaftor (28 pacientes). Um total de 31 eventos que levaram a hospitalização (em 23 pacientes) ocorreram no grupo placebo e 21 eventos (11 pacientes) ocorreram no grupo ivacaftor. A média [desvio padrão (DP)] do número total de dias de hospitalização devido à exacerbação pulmonar por paciente foi de  $3,9 \pm 13,6$  no grupo ivacaftor e  $4,2 \pm 8,7$  no grupo placebo ( $p = 0,03$ ).

Pacientes tratados com ivacaftor ainda apresentaram melhora no escore do domínio respiratório do CFQ-R, indicando uma redução dos sintomas respiratórios, quando comparado ao placebo. A partir do *baseline* até a semana 48, o escore aumentou em 5,9 pontos no grupo ivacaftor e observou-se uma diminuição de 2,7 pontos no grupo placebo (efeito do tratamento: 8,6 pontos;  $p < 0,001$ ). Na semana 48, pacientes do grupo ivacaftor apresentaram ganho no peso corporal de 3,1 kg *versus* 0,4 kg no grupo placebo (efeito do tratamento: 2,7 kg;  $p < 0,001$ ).

Até a semana 24, a variação da concentração de cloreto no suor a partir do *baseline* foi de -48,7 mmol/L no grupo ivacaftor e de -0,8 mmol/L no grupo placebo (efeito de tratamento: -47,9 mmol/L;  $p < 0,001$ ). A média dos valores de cloreto no suor foram de 47,9 e 100,0 mmol/L no grupo ivacaftor e placebo, respectivamente, na semana 24. Um efeito do tratamento foi, inicialmente, visto no dia 15 e foi mantido até a semana 48 (efeito do tratamento: -48,1 mmol/L;  $p < 0,001$ ).

A incidência de eventos adversos (EAs) até a semana 48 foi similar entre os dois grupos. Se comparado ao grupo placebo, o grupo ivacaftor apresentou uma maior incidência de EAs que levaram à interrupção do tratamento (13% no grupo ivacaftor e 6% no grupo placebo). Todos os pacientes que interromperam o tratamento do estudo puderam retornar e completar o estudo, com exceção de um paciente que foi removido do estudo devido à ocorrência de *distress* respiratório grave. Pacientes do grupo ivacaftor apresentaram menor incidência de EAs que levaram à descontinuação do estudo, quando comparados ao grupo placebo (1% e 5%, respectivamente). Exacerbação pulmonar, tosse, hemoptise e diminuição da função pulmonar ocorreram menos frequentemente no grupo ivacaftor, quando comparados ao grupo placebo (diferença entre a incidência dos grupos  $\geq 5$  pontos percentuais; incidência mínima de 10% em ambos grupos). Os EAs que ocorreram mais frequentemente no grupo ivacaftor, em relação ao grupo placebo, foram cefaleia, infecção de vias aéreas superiores, congestão nasal, *rash* e tontura. Nenhum desses eventos foi considerado grave ou levou à descontinuação do estudo.

Um total de 53 EA sérios (EASs) foram reportados ao longo do tratamento. Houve uma menor taxa de incidência de EASs em pacientes do grupo ivacaftor, quando comparados aos pacientes do grupo placebo (24% e 42%, respectivamente). Exacerbação pulmonar e hemoptise ocorreram mais frequentemente no grupo placebo. Não foram observados casos de hipoglicemia no grupo placebo, enquanto ocorreram dois casos no grupo ivacaftor, sendo que um deles apresentava diabetes relacionada à FC e o outro apresentava episódios prévios que sugeriram hipoglicemia. Não houve ocorrência de óbito durante o estudo. Não houve nenhuma tendência clinicamente importante atribuída ao uso de ivacaftor nos testes laboratoriais, sinais vitais, eletrocardiograma digital, eletrocardiograma ambulatorial ou exame físico.

O estudo concluiu que ivacaftor foi associado a uma melhora na função pulmonar do dia 15 até a semana 48 do tratamento. Adicionalmente, melhoras consideráveis também foram vistas no



risco de exacerbação pulmonar, sintomas respiratórios relatados por pacientes, peso e concentração de cloreto no suor.

**Quittner 2015 (Estudo STRIVE) - Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1B/A

Quittner et al., 2015 (QUITTNER et al., 2015), desenvolveram um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento com ivacaftor nos sintomas relatados pelo paciente e na QVRS (qualidade de vida relacionada à saúde), em pacientes com FC  $\geq$  12 anos e com mutação G551D no gene CFTR.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para o tratamento com ivacaftor 150 mg ou placebo a cada 12 horas, durante 48 semanas. Ao longo do estudo, todos os pacientes continuaram a administrar os medicamentos prescritos antes do início do estudo, exceto a solução salina hipertônica. O desfecho primário foi a variação absoluta média do ppVEF1 da linha de base à semana 24. Os desfechos secundários foram a variação da linha de base à semana 48 em ppVEF1, tempo para a exacerbação pulmonar, variação do peso corporal, variação da concentração de cloreto no suor e sintomas respiratórios do CFQ-R pontuações relatadas pelos pacientes. O estudo incluiu um período de triagem de duas semanas, um período inicial de duas semanas e 48 semanas de tratamento. Os resultados de eficácia e segurança deste estudo foram relatados por Ramsey et al., 2011 (estudo STRIVE). (RAMSEY et al., 2011)

Os desfechos avaliados foram variações médias da linha de base nos escores do CFQ-R até a semana 48, padrões de resposta ao tratamento usando as categorias de variações e avaliação do tratamento através do CFQ-R.

O estudo STRIVE foi composto por 167 pacientes em dois braços de tratamento. Desses, 161 pacientes foram tratados com pelo menos uma dose [análise de intenção de tratar (ITT)]. O estudo teve 152 pacientes que completaram a avaliação do CFQ-R na linha de base.

A variação média da imagem corporal, distúrbios alimentares, percepção de saúde, funcionamento físico, sintomas respiratórios, impacto do tratamento e escalas de vitalidade foi

consistentemente maior no grupo tratado com ivacaftor versus placebo. Os efeitos favoráveis do ivacaftor foram observados nos dois primeiros meses após o início do tratamento.

Para sete das 12 escalas do CFQ-R, a variação média após a linha de base foi estatisticamente significativa após o ajuste por idade, ppVEF1 e escore da escala do CFQ-R na linha de base (Tabela 9). O maior efeito do tratamento foi observado na escala de sintomas respiratórios, com uma melhora média de 5,9 pontos observados nos pacientes que receberam ivacaftor versus uma diminuição de 2,7 pontos entre os pacientes tratados com placebo (efeito do tratamento de 8,6 pontos;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 9.** Variação ajustada dos escores do CFQ-R da linha de base à semana 48, por grupo de tratamento. Quittner, 2015. (QUITTNER et al., 2015)

Escala CFQ-R	Placebo (n=70) <sup>b</sup>		Ivacaftor (n=80) <sup>b</sup>		Efeito de tratamento	Valor-p <sup>a</sup>
	Baseline	Variação	Baseline	Variação		
<b>Imagem corporal</b>	80,3	-1,2	81,0	1,5	2,7	0,086
<b>Sintomas digestivos</b>	85,4	0,4	85,2	0,8	0,5	0,732
<b>Distúrbios alimentares</b>	91,9	-1,1	91,8	2,2	3,3	0,002
<b>Estado emocional</b>	83,6	-1,4	86,0	0,7	2,1	0,096
<b>Percepção de saúde</b>	71,7	-3,6	72,1	4,0	7,6	< 0,001
<b>Funcionamento físico</b>	80,2	-1,7	76,1	2,7	4,4	0,006
<b>Sintomas respiratórios</b>	68,5 <sup>c</sup>	-2,7	70,2	5,9	8,6	< 0,001
<b>Papel social</b>	85,9	0,1	96,3	-0,5	-0,6	0,651
<b>Funcionamento social</b>	71,9	-1,0	72,1	3,3	4,3	0,003

Escala CFQ-R	Placebo (n=70) <sup>b</sup>		Ivacaftor (n=80) <sup>b</sup>		Efeito de tratamento	Valor-p <sup>a</sup>
	Baseline	Varição	Baseline	Varição		
<b>Impacto do tratamento</b>	65,7	1,0	64,5	4,3	3,3	0,042
<b>Vitalidade</b>	64,7	-2,8	64,3	2,7	5,5	0,002
<b>Peso</b>	78,1	1,7	79,0	6,9	5,3	0,053

CFQ-R: pelo questionário de qualidade de vida na fibrose cística (*Cystic Fibrosis Questionnaire-revised*); ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto).

Percepção de saúde, papel social, vitalidade e peso não estão incluídos na versão infantil do CFQ-R; os resultados para essas escalas são baseados na versão para adultos (n=64 para placebo e m=76 para ivacaftor);

<sup>a</sup>: os valores-p para o efeito geral do tratamento após a linha de base, estimados usando o modelo de efeito misto de medidas repetidas com efeitos fixos para visitas ao estudo, grupo de tratamento e ajuste para valores contínuos da idade, ppVEF1 e pontuação no domínio;

<sup>b</sup>: a análise da amostra incluiu pacientes com avaliação inicial no baseline e pelo menos uma avaliação após a avaliação inicial;

<sup>c</sup>: n=71.

Em quase todas as escalas de CFQ-R, foram observadas variações cumulativas mais baixas nos escores (piores desfechos) no grupo placebo. As diferenças entre os grupos de tratamento (favorecendo o ivacaftor) foram maiores nos sintomas respiratórios ( $p < 0,001$ ), funcionamento físico ( $p = 0,002$ ), percepção de saúde ( $p = 0,019$ ) e vitalidade ( $p = 0,030$ ).

Usando valores ilustrativos de 5 e 10 pontos, a porcentagem de pacientes com variação de escores superior a 5 na escala de sintomas respiratórios foi de 59% no grupo ivacaftor e de 27% no grupo placebo. Para variações acima de 10 pontos, as porcentagens foram de 47 e 11% para ivacaftor e placebo, respectivamente. Para variações nos escores de 5 a 10 pontos na escala de funcionamento físico, a porcentagem de pacientes tratados com ivacaftor que tiveram uma melhora foi de 36 e 23%, respectivamente, contra 13 e 8% no grupo placebo.

A avaliação percentual de pacientes que apresentaram “melhora”, “nenhuma melhora” ou “piora” após 48 horas de tratamento com ivacaftor ou placebo após 48 semanas de tratamento indicou diferenças favorecendo o uso de ivacaftor nas escalas de sintomas respiratórios ( $p < 0,001$ ), funcionamento social ( $p = 0,026$ ), vitalidade ( $p = 0,006$ ), impacto do tratamento ( $p = 0,016$ ), percepção de saúde ( $p = 0,003$ ), função física ( $p < 0,001$ ), distúrbios alimentares ( $p = 0,015$ ) e peso ( $p = 0,015$ ).



Em geral, a proporção de pacientes que relataram “sem prejuízo” aumentou no grupo com ivacaftor e diminuiu no grupo com placebo entre a linha de base e a semana 48.

O estudo mostrou que o uso do ivacaftor para o tratamento de pacientes com FC  $\geq 12$  anos e a mutação G551D no gene CFTR fornece benefícios em muitos domínios do CFQ-R, como sintomas respiratórios, funcionamento físico, percepção de saúde e vitalidade.

**Davies 2013 (Estudo ENVISION) - Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1B/A

Davies *et al.*, 2013 (DAVIES *et al.*, 2013b), realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de fase III com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de ivacaftor em pacientes com FC, entre 6 e 11 anos, com pelo menos uma mutação G551D no gene *CFTR*.

De acordo com os critérios de inclusão, foram selecionados apenas pacientes com idade entre 6 e 11 anos, diagnóstico confirmado de FC, mutação a G551D em pelo menos um alelo do gene *CFTR*, ppVEF1 entre 40 e 105% e peso corporal  $\geq 15$  kg. Os pacientes foram randomicamente alocados em uma proporção de 1:1 para o tratamento com ivacaftor, em doses de 150 mg, a cada 12 horas ou placebo, em mesma dose, por 48 semanas. Durante o estudo, todos os pacientes continuaram a administração normal de fármacos prescritos antes do início do estudo, exceto salina hipertônica inalada.

O desfecho primário de eficácia avaliado foi a variação absoluta no ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 24. Os desfechos secundários foram variações absolutas a partir do *baseline* em: ppVEF1 até a semana 48; peso nas semanas 24 e 48; concentração de cloreto no suor (medida para avaliar o funcionamento de CFTR) até as semanas 24 e 48; e sintomas respiratórios reportados por pacientes nas semanas 24 e 48, avaliados pelo CFQ-R. Segurança também foi um desfecho avaliado. A ocorrência de exacerbação pulmonar foi monitorada, entretanto, devido ao número limitado de eventos, não foi realizada uma análise formal.

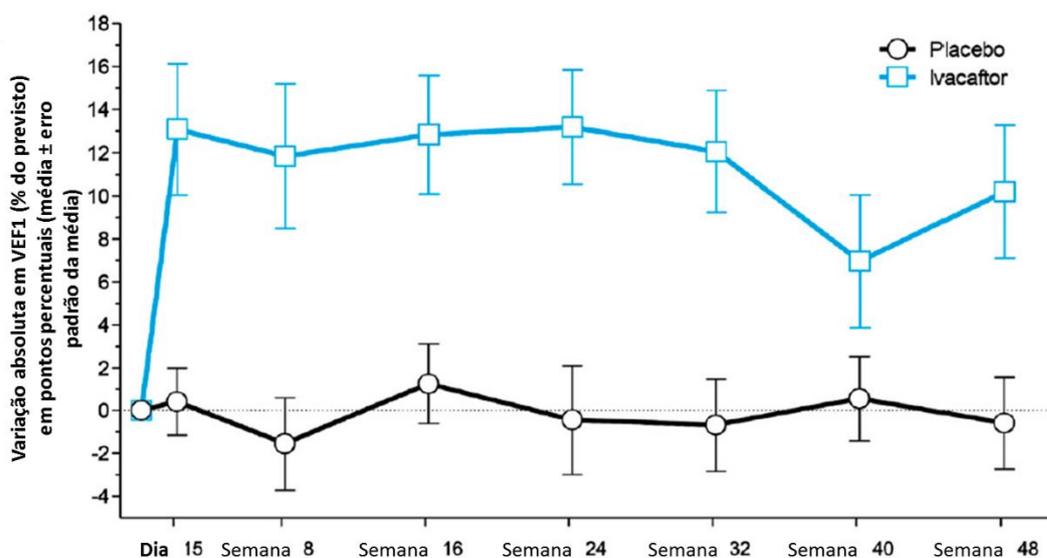
O estudo foi realizado entre março de 2010 e abril de 2011. A população do estudo consistiu em 52 pacientes, que foram randomizados para os grupos de tratamento com ivacaftor (n=26

52

pacientes) ou placebo (n=26 pacientes). A média de idade foi de 8,9 anos e a média de ppVEF1 foi de 84,2. Quanto ao gênero, 52% dos pacientes eram mulheres. Os valores médios de ppVEF1, concentração de cloreto no suor e peso corporal foram similares entre os dois grupos no *baseline*.

Vinte e seis pacientes do grupo ivacaftor (100%) e 22 pacientes do grupo placebo (85%) completaram as 48 semanas de tratamento. A taxa média de adesão dos grupos aos tratamentos do estudo foi de 94,4% no grupo ivacaftor e de 95,7% no grupo placebo. Os pacientes de ambos grupos que completaram as 48 semanas de tratamento foram alocados no estudo aberto de extensão chamado de PERSIST. (MCKONE et al., 2014)

Os valores médios de ppVEF1 no *baseline* foram de 84,7 no grupo ivacaftor e de 83,7 no grupo placebo. Até a semana 24, o aumento da média absoluta em relação ao *baseline* foi de 12,6 pontos percentuais em ppVEF1 no grupo ivacaftor *versus* 0,1 pontos percentuais, com um efeito do tratamento de 12,5 pontos percentuais ( $p < 0,001$ ) (Figura 7).



**Figura 7. Variação absoluta média em ppVEF1 a partir do *baseline* ( $\pm$  erro padrão da média) por grupo do estudo. Davies, 2013. (DAVIES et al., 2013b)**

ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto)

Foi observado um efeito do ivacaftor a partir do dia 15 de tratamento que foi mantido ao longo do estudo. A variação ajustada de ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 48 foi de 10,0 pontos



percentuais a mais no grupo ivacaftor quando comparado ao grupo tratado com placebo (10,7 *versus* 0,7, respectivamente;  $p < 0,001$ ).

A variação de ppVEF1 foi analisada através de subgrupos pré-definidos, baseados no sexo, geografia e VEF1 no *baseline*. As diferenças em VEF1 permaneceram estatisticamente significativas para o tratamento com ivacaftor, quando comparadas ao placebo nos subgrupos de mulheres, centros europeus e pacientes com ppVEF1 menor ou igual a 90% no *baseline*. Em uma análise *post-hoc* dos desfechos de VEF1 por tercís da razão de VEF1 no *baseline*/capacidade vital forçada (valores menores associados a uma maior gravidade), o tratamento com ivacaftor foi associado com um melhor efeito do tratamento e melhoras absolutas entre os pacientes com insuficiência pulmonar mais grave no *baseline*, quando comparado com outros tercís.

Na semana 24, os pacientes no grupo ivacaftor ganharam, em média, 3,7 kg *versus* 1,8 kg no grupo placebo (efeito do tratamento: 1,9 kg;  $p < 0,001$ ). O efeito do tratamento com ivacaftor em relação ao placebo foi maior na semana 48 (2,8 kg;  $p < 0,001$ ). O escore Z<sup>2</sup> de índice de massa corporal (IMC) por idade melhorou no grupo tratado com ivacaftor até a semana 8 e foi mantido durante as semanas restantes de tratamento, enquanto para o grupo placebo, o escore Z de IMC por idade diminuiu (efeito do tratamento na semana 24: 0,34;  $p < 0,001$  e efeito do tratamento na semana 48: 0,45;  $p > 0,001$ ).

Pacientes tratados com ivacaftor apresentaram aumento nos escores da versão para crianças do domínio respiratório do CFQ-R, o que indicou melhora nos sintomas respiratórios comparados àqueles recebendo placebo. Os escores médios no *baseline* foram de 78 pontos no grupo ivacaftor e 80 no grupo placebo. A partir do *baseline* até a semana 24, esses escores aumentaram em 6,3 pontos no grupo ivacaftor e 0,3 pontos no grupo placebo (efeito do tratamento: 6,1 pontos;  $p = 0,109$ ). Parentes ou cuidadores também completaram a versão do CFQ-R (valor médio no *baseline* de 81 pontos em ambos os grupos). E a média da variação absoluta do domínio respiratório a partir do *baseline* até a semana 24 foi maior no grupo ivacaftor (efeito do tratamento: 5,9 pontos;  $p = 0,033$ ).

---

<sup>2</sup> O escore Z é um estimador que quantifica a distância de um valor observado em relação à mediana de uma população. No caso da avaliação do estado nutricional, após se calcular a diferença entre o valor observado e a mediana de referência, esse resultado é dividido pelo desvio-padrão relativos a idade e sexo do indivíduo. (FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, [s.d.])

A taxa de exacerbação pulmonar foi baixa e não se diferenciou entre os grupos de tratamento. As concentrações de cloreto no suor reduziram rapidamente (efeito do tratamento observado logo na primeira visita durante o tratamento, no dia 15) no grupo ivacaftor e permaneceram estáveis entre as semanas 24 e 48. A variação média em relação ao *baseline* para o cloreto no suor foi de -55,5 mmol/L no grupo ivacaftor e de -1,2 mmol/L no grupo placebo (efeito do tratamento: -54,3 mmol/L;  $p < 0,001$ ) e foi mantida até a semana 48. Apenas um paciente era homocigoto para a mutação G551D. Para esse paciente, a variação absoluta de cloreto no suor a partir do *baseline* até a semana 48 foi de -54,5 mmol/L.

Em relação à segurança, a incidência de EAs até a semana 48 foi similar entre os grupos. Um paciente no grupo ivacaftor e três pacientes no grupo placebo descontinuaram o estudo devido a EAs. Um paciente do grupo placebo foi removido do estudo devido a problemas psicológicos e ansiedade. Nenhum paciente descontinuou o estudo no grupo ivacaftor. Ocorrência de tosse, tosse produtiva, vômito, estertores e diminuição da função pulmonar foram menos comuns ( $\geq 5\%$  de diferença na incidência entre os grupos) no grupo ivacaftor, quando comparado ao grupo placebo. No entanto, eventos como dor orofaríngea, cefaleia, nasofaringite, infecção de vias aéreas superiores, otite média, diarreia e aumento na contagem de eosinófilos séricos foram mais comuns no grupo ivacaftor.

Onze pacientes reportaram eventos adversos graves (EAGs), sendo cinco no grupo ivacaftor e seis no grupo placebo. Apenas exacerbação pulmonar (duas no grupo ivacaftor e três no grupo placebo) e tosse produtiva (um paciente em cada grupo) foram reportadas mais de uma vez. Não ocorreram mortes durante o estudo. Não houve nenhuma tendência clinicamente importante atribuída ao uso de ivacaftor nos testes laboratoriais, sinais vitais, eletrocardiograma digital, eletrocardiograma ambulatorial e exame físico.

O estudo concluiu que o uso de ivacaftor em pacientes com FC e idade entre 6 e 11 anos promoveu aumento significativo da função pulmonar, peso e atividade de CFTR, quando comparado ao placebo, estando de acordo com dados já publicados para pacientes adolescentes e adultos.



**McKone 2014 (Estudo PERSIST) - Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: A phase 3, open-label extension study (PERSIST)**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Foi desenvolvido um estudo de extensão aberto com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do uso de ivacaftor durante 96 semanas em pacientes com FC que completaram as primeiras 48 semanas dos estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) ou ENVISION (DAVIES et al., 2013b) ou que apresentavam pelo menos uma mutação G551D. (MCKONE et al., 2014)

A metodologia do estudo foi baseada nos estudos pivotais citados acima. Todos os pacientes receberam tratamento com ivacaftor 150 mg a cada 12 horas por 96 semanas. As visitas do estudo ocorreram nos dias 1 e dia 15 e nas semanas 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 e 96. Adicionalmente, todos os pacientes precisaram cumprir as visitas de acompanhamentos que aconteceram quatro semanas após a última dose de ivacaftor no estudo PERSIST.

Os dados coletados foram analisados de acordo com dois períodos: do dia 1 à semana 48 (para pacientes que receberam tratamento com ivacaftor nos estudos anteriores) e da semana 48 à 96 (equivalente a semana 96 a 144 em tratamento com ivacaftor para esses pacientes).

O desfecho primário foi a avaliação da segurança em longo prazo de ivacaftor. Esta foi avaliada através de avaliações laboratoriais (hematologia, coagulação e urinálise), sinais vitais, eletrocardiograma e exame físico. Os desfechos secundários foram variação absoluta em VEF1, escore no domínio respiratório do CFQ-R, peso, ocorrência de exacerbação pulmonar e variação no IMC.

Entre julho de 2010 e abril de 2013, os pacientes do estudo PERSIST foram selecionados. Ao todo, 192 pacientes foram alocados, sendo 144 adolescentes/adultos do estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e 48 do estudo ENVISION. (DAVIES et al., 2013b) No *baseline*, o ppVEF1, peso, IMC, escore Z de peso-para-idade e escore Z de IMC por idade foram maiores para os pacientes tratados com ivacaftor do que aqueles tratados com placebo nos estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION. (DAVIES et al., 2013b)

No total, 173 (90%) dos 192 pacientes alocados completaram as 96 semanas de tratamento. Todos os grupos apresentaram uma taxa de conclusão do estudo maior que 90%, exceto pelo grupo tratado com placebo no estudo STRIVE [n=56 (84%) pacientes]. Entre todos os grupos, as

razões de descontinuação incluíram falta de *compliance* aos requisitos do estudo [n=6 (3%) pacientes], retirada do consentimento [n=6 (3%) pacientes], EAs [n=3 (2%) pacientes], morte [n=2 (1%) pacientes], gravidez [n=1 (< 1%) paciente] e necessidade de medicamentos proibidos pelo estudo [n=1 (< 1%) paciente]. A média global da adesão ao tratamento do estudo foi similar entre os dois estudos durante as 96 semanas (semana 1 – 48: 94,2%; semana 48 – 96: 90,6%).

A maioria dos EAs foram considerados leves ou moderados e solucionados durante o andamento do estudo. Durante cada um dos três períodos de 48 semanas, os EAs mais comuns foram exacerbação pulmonar, tosse e infecção de vias aéreas superiores (Tabela 10).

**Tabela 10. Eventos adversos entre os pacientes do estudo PERSIST (valores agrupados). McKone, 2014. (MCKONE et al., 2014)**

	Placebo → Ivacaftor (n=89)*			Ivacaftor → Ivacaftor (n=103)†		
	Placebo (STRIVE/ENVISION)	Ivacaftor (dia 1 até semana 48) (PERSIST)	Ivacaftor (semana 48 – 96) (PERSIST)	Ivacaftor (dia 1 até semana 48) (STRIVE/ENVISION)	Ivacaftor (semana 48 – 96) (PERSIST)	Ivacaftor (semana 96 – 144) (PERSIST)
<b>Sumário dos EAs</b>						
Pacientes com qualquer EA	89 (100%)	82 (92%)	81 (91%)	102 (99%)	100 (97%)	95 (92%)
Pacientes com qualquer EAS	33 (37%)	15 (17%)	19 (21%)	20 (19%)	23 (22%)	25 (24%)
Pacientes com qualquer EA que levou à descontinuação	0	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0
<b>Em qualquer grupo em tratamento com ivacaftor: EAs ocorrendo em ≥ 10% dos pacientes</b>						
Exacerbação pulmonar	53 (60%)	30 (34%)	35 (39%)	38 (37%)	46 (45%)	46 (45%)
Tosse	46 (52%)	27 (30%)	16 (18%)	37 (36%)	32 (31%)	27 (26%)
Infecção de vias aéreas superiores	14 (16%)	18 (20%)	12 (14%)	22 (21%)	19 (18%)	30 (29%)
Cefaleia	15 (17%)	11 (12%)	7 (8%)	24 (23%)	14 (14%)	17 (17%)
Dor orofaríngea	19 (21%)	13 (15%)	11 (12%)	22 (21%)	9 (9%)	11 (11%)

	Placebo → Ivacaftor (n=89)*			Ivacaftor → Ivacaftor (n=103)†		
	Placebo (STRIVE/ ENVISION)	Ivacaftor (dia 1 até semana 48) (PERSIST)	Ivacaftor (semana 48 – 96) (PERSIST)	Ivacaftor (dia 1 até semana 48) (STRIVE/ ENVISION)	Ivacaftor (semana 48 – 96) (PERSIST)	Ivacaftor (semana 96 – 144) (PERSIST)
<b>Congestão nasal</b>	14 (16%)	7 (8%)	9 (10%)	21 (20%)	7 (7%)	4 (4%)
<b>Nasofaringite</b>	11 (12%)	10 (11%)	7 (8%)	16 (16%)	10 (10%)	11 (11%)
<b>Pirexia</b>	14 (16%)	10 (11%)	7 (8%)	14 (14%)	10 (10%)	9 (9%)
<b>Diarreia</b>	9 (10%)	5 (6%)	2 (2%)	14 (14%)	9 (9%)	3 (3%)
<b>Dor abdominal</b>	11 (12%)	7 (8%)	3 (3%)	15 (15%)	7 (7%)	4 (4%)
<b>Sinusite</b>	8 (9%)	8 (9%)	4 (5%)	9 (9%)	11 (11%)	8 (8%)
<b>Hemoptise</b>	15 (17%)	3 (3%)	7 (8%)	8 (8%)	9 (9%)	11 (11%)
<b>Náusea</b>	9 (10%)	3 (3%)	2 (2%)	11 (11%)	7 (7%)	6 (6%)
<b>Rash</b>	6 (7%)	4 (5%)	2 (2%)	13 (13%)	4 (4%)	3 (3%)
<b>Estertores</b>	11 (12%)	5 (6%)	7 (8%)	11 (11%)	5 (5%)	5 (5%)
<b>Tosse produtiva</b>	9 (10%)	13 (15%)	4 (5%)	6 (6%)	8 (8%)	2 (2%)

Dados estão em n (%). EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.

\*: 11 descontinuações do tratamento no grupo placebo → ivacaftor durante o estudo PERSIST;

†: 5 descontinuações do tratamento no grupo ivacaftor → ivacaftor durante o estudo PERSIST.

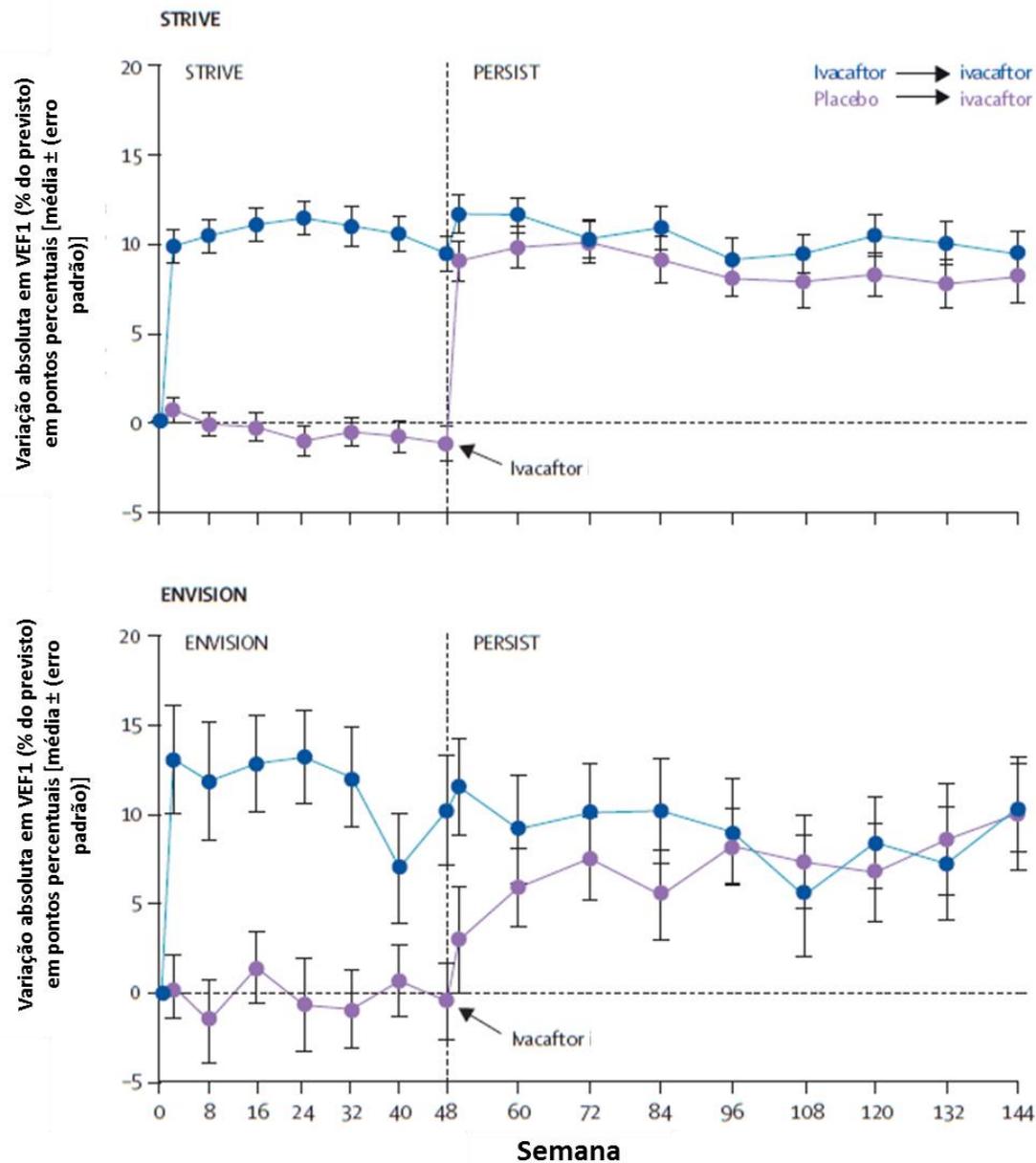
Foram relatados EAGs (eventos adversos graves) em 38 (20%) pacientes durante as primeiras 48 semanas do estudo PERSIST e em 44 (23%) pacientes durante o período de 48 semana subsequente. Os EAGs mais comuns foram exacerbação pulmonar e hemoptise em pacientes provenientes do estudo STRIVE e exacerbação pulmonar, diminuição da função pulmonar e dor abdominal em pacientes originários do estudo ENVISION. Outros EAGs que foram reportados no estudo PERSIST foram *influenza* (três eventos), síndrome de obstrução intestinal distal (três eventos), cefaleia (dois eventos) e constipação (dois eventos).

Os EAs que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em dois (1%) adolescentes/adultos (depressão e insuficiência da glândula adrenal) e em uma (< 1%) criança (elevação de alanina aminotransferase) durante o estudo PERSIST.

A média dos valores de transaminase hepática estavam normais em todas as visitas durante as 96 semanas de estudo PERSIST. Duas mortes ocorreram em pacientes do estudo STRIVE (suicídio e exacerbação pulmonar), mas não foram consideradas como relacionadas ao tratamento do estudo.

Entre os pacientes tratados com ivacaftor no estudo STRIVE, um aumento na média absoluta de ppVEF1 foi visto logo na segunda visita do estudo STRIVE. Na semana 48 do estudo STRIVE, variação absoluta no ppVEF1 foi de 9,3 pontos percentuais. Nesses pacientes, a resposta ao tratamento com ivacaftor foi mantida ao longo de todo período de tratamento adicional (96 semanas), contabilizando um total de 144 semanas de terapia [média absoluta de ppVEF1 após 144 semanas de tratamento com ivacaftor: 9,4 pontos percentuais] (Figura 8). Entre os pacientes do estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011) tratados com placebo, após o início do tratamento com ivacaftor no estudo PERSIST, melhoras no ppVEF1 foram comparáveis em magnitude as melhoras vistas em pacientes tratados com ivacaftor no estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011) [variação absoluta no ppVEF1 na semana 48 do estudo PERSIST: 9,4 pontos percentuais]. Essa melhora observada durante o tratamento com ivacaftor foi mantida ao longo das 96 semanas do estudo PERSIST, com um aumento da variação absoluta em ppVEF1 de 9,5 pontos percentuais durante esse período.

Entre as crianças tratadas com ivacaftor no estudo ENVISION, uma variação absoluta no ppVEF1 de 10,2 pontos percentuais foi observada na semana 48 do estudo. Essa melhora foi mantida ao longo das 96 semanas adicionais de tratamento no estudo PERSIST [variação absoluta no ppVEF1 após 144 semanas de tratamento com ivacaftor: 10, pontos percentuais]. Entre as crianças tratadas com placebo no estudo ENVISION, a variação absoluta em ppVEF1 após 96 semanas de tratamento com ivacaftor foi de 10,5 pontos percentuais (Figura 8).



**Figura 8. Variação absoluta média no ppVEF1 a partir do *baseline* em pacientes do estudo PERSIST. McKone, 2014. (MCKONE et al., 2014)**

ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto)

As variações médias foram observadas a partir do *baseline* nos estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) ou ENVISION (DAVIES et al., 2013b). As variações no ppVEF1 foram consideradas em todos os tempos do estudo.

Entre os pacientes originalmente alocados para o tratamento com ivacaftor, o ganho de peso notado durante o estudo STRIVE foi mantido ao longo das 96 semanas do estudo PERSIST (variação absoluta do peso após 144 semanas de tratamento com ivacaftor: 4,1 kg). Pacientes



que foram originalmente alocados para o tratamento com placebo apresentaram variações mínimas no peso durante o estudo STRIVE. Entretanto, no início da terapia com ivacaftor no estudo PERSIST, esses pacientes exibiram um padrão similar de ganho de peso previamente visto nos pacientes tratados com ivacaftor no estudo STRIVE. Esses ganhos foram mantidos ao longo das 96 semanas (variação absoluta no peso na semana 96 do estudo PERSIST: 3,0 kg *versus* 3,7 kg nas 96 semanas de tratamento com ivacaftor no grupo ivacaftor do estudo STRIVE).

As crianças originalmente alocadas para o tratamento com ivacaftor no estudo ENVISION apresentaram ganhos de peso mais robustos do que aquelas tratadas com placebo. O ganho de peso visto durante o estudo ENVISION foi mantido durante as 96 semanas de tratamento com ivacaftor. Pacientes originalmente alocados para o grupo placebo no estudo ENVISION, posteriormente tratados com ivacaftor no estudo PERSIST, apresentaram padrão similar de ganho de peso previamente encontrado no grupo ivacaftor no estudo ENVISION (variação absoluta do ganho de peso na semana 96 do estudo PERSIST: 6,0 kg *versus* 10,5 kg nas 96 semanas de tratamento com ivacaftor no estudo ENVISION). Adicionalmente, esses pacientes apresentaram um aumento na trajetória de ganho de peso no início do tratamento com ivacaftor similar ao visto no grupo ivacaftor no estudo ENVISION. Variações no IMC seguiram padrões similares aos padrões vistos no ganho de peso.

Entre os pacientes do STRIVE tratados com ivacaftor por 144 semanas, a variação absoluta do escore do domínio respiratório no CFQ-R foi comparável entre a semana 48 e o final do estudo PERSIST (6,4 pontos e 6,8 pontos, respectivamente). Entretanto, entre os pacientes que foram tratados com placebo no estudo STRIVE, um aumento substancial no escore do domínio respiratório do CFQ-R (9,8 pontos) foi visto após 96 semanas de tratamento com ivacaftor. Entre as crianças tratadas com placebo no estudo ENVISION, a variação absoluta no escore do domínio respiratório do CFQ-R após 96 semanas de tratamento com ivacaftor foi de 10,8 pontos no estudo PERSIST.

A análise das exacerbações pulmonares de acordo com o tempo até o primeiro episódio e a taxa anual de eventos foi realizada para pacientes que foram alocados no estudo PERSIST e que completaram o estudo STRIVE. Essa análise não foi realizada em crianças provenientes do estudo ENVISION devido ao baixo número de eventos. De modo geral, o tempo até a primeira exacerbação pulmonar foi prolongado em pacientes tratados com ivacaftor. Aproximadamente



30% dos pacientes que receberam tratamento com ivacaftor no estudo STRIVE permaneceram livres dos eventos de exacerbação pulmonar pelas 144 semanas. Nesses pacientes, a taxa anualizada de exacerbação permaneceu abaixo da encontrada no grupo de pacientes tratados com placebo no estudo STRIVE, ao longo das 144 semanas, e sem evidência de redução do efeito com o tempo. De forma similar, no momento em que esses pacientes entraram na fase aberta do estudo, os que receberam tratamento prévio com placebo no estudo STRIVE apresentaram uma redução da taxa anualizada de exacerbação pulmonar quando comparada à taxa encontrada durante o estudo STRIVE. A taxa anualizada de exacerbação pulmonar foi similar à encontrada nos pacientes tratados com ivacaftor e mantida pelas 96 semanas de duração do estudo PERSIST.

O estudo concluiu que, após as 144 semanas de tratamento, ivacaftor foi bem tolerado, sem nenhuma preocupação adicional de segurança. Ivacaftor também apresentou eficácia sustentada por até 144 semanas em pacientes com FC e mutação G551D.

**De Boeck 2014 (Estudo KONNECTION) - Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation**

De Boeck et al., 2014 (DE BOECK et al., 2014), conduziram um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e em duas partes, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso do ivacaftor em pacientes com FC e mutação não G551D em pacientes com idade  $\geq 6$  anos.

Na parte 1 do estudo (duplo-cego, controlado por placebo, cruzado), os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1 para os tratamentos com ivacaftor 150 mg a cada 12 horas por oito semanas, seguido de placebo a cada 12 horas por oito semanas (ivacaftor-placebo) ou placebo a cada 12 horas por oito semanas, seguido pelo ivacaftor 150 mg a cada 12 horas por oito semanas (placebo-ivacaftor). Na parte 2, todos os pacientes foram tratados com ivacaftor 150 mg a cada 12 horas, durante 16 semanas. Assim, os pacientes com ivacaftor-placebo tiveram no máximo 16 semanas de tratamento contínuo com ivacaftor e os pacientes com placebo-ivacaftor tiveram 24 semanas de tratamento contínuo com ivacaftor.

A população do estudo foi composta por pacientes com idade  $\geq 6$  anos, com diagnóstico confirmado de FC e presença de uma das seguintes mutações em  $\geq 1$  alelo da CFTR: G178R,



S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D. Além disso, os pacientes deveriam ter ppVEF1  $\geq 40$  na triagem. Os critérios de exclusão incluíram presença da mutação G551D e uso de solução salina hipertônica inalada.

Na parte 1, o desfecho primário foi a variação absoluta da linha de base no ppVEF1 durante as oito semanas de tratamento com ivacaftor. Os desfechos secundários incluíram variação absoluta da linha de base no IMC em oito semanas de tratamento, concentração de cloreto no suor em oito semanas e pontuação no domínio respiratório do CFQ-R nas 24 semanas de tratamento. Na parte 2, o desfecho primário foi a variação absoluta da linha de base no ppVEF1 durante as 24 semanas de tratamento consecutivo com ivacaftor, o qual foi obtido apenas para o grupo placebo-ivacaftor. Os desfechos secundários foram variação absoluta da linha de base no IMC em 24 semanas de tratamento, concentração de cloreto no suor em 24 semanas e pontuação no domínio respiratório do CFQ-R durante as 24 semanas de tratamento. Segurança e tolerabilidade foram avaliadas ao longo do estudo.

No total, 39 pacientes foram divididos aleatoriamente nos grupos de tratamento. Na parte 1, 20 pacientes foram randomizados para o grupo ivacaftor-placebo e 19 pacientes foram randomizados para o grupo placebo-ivacaftor. No início do estudo, a idade média dos pacientes tinha 22,8 anos e a média de ppVEF1 foi de 78,4. Todas as características basais foram semelhantes entre as sequências de tratamento e semelhantes à população com mutação G551D. Três pacientes interromperam o tratamento durante a parte 1 (dois pacientes no grupo placebo-ivacaftor e um paciente no grupo ivacaftor-placebo). No total, 18 pacientes de cada coorte de tratamento da parte 1 completaram a parte 2.

Durante as primeiras oito semanas, os pacientes tratados com ivacaftor apresentaram uma melhora significativa ( $p < 0,0001$ ) no valor absoluto de ppVEF1 (7,5 pontos percentuais), enquanto os pacientes que receberam placebo tiveram uma diminuição no ppVEF1 de -3,2 pontos percentuais. A variação absoluta média ajustada da diferença entre o tratamento com ivacaftor e o placebo foi de 10,7 pontos percentuais (IC 95%: 7,3 a 14,1). Efeitos estatisticamente significativos do tratamento com ivacaftor também foram observados nas duas e quatro semanas ( $p < 0,0001$  nas duas semanas), quando comparados ao placebo. A variação absoluta média ajustada da diferença entre o tratamento com ivacaftor e placebo nas duas e quatro semanas foi de 8,3 pontos percentuais (IC 95%: 4,5 a 12,1) e 10,0 pontos percentuais (IC 95%:

6,2 a 13,8), respectivamente. Análises adicionais mostraram que a sequência de tratamento não teve impacto significativo nos efeitos observados.

As melhorias na resposta ao tratamento com ivacaftor foram observadas nas variações médias ajustadas da linha de base no IMC, cloreto de suor e CFQ-R. A variação absoluta média ajustada da linha de base no IMC na semana oito foi maior durante o tratamento com ivacaftor (0,7 kg/m<sup>2</sup>) em comparação com placebo (0,02 kg/m<sup>2</sup>), resultando em uma diferença entre os tratamentos de 0,7 kg /m<sup>2</sup> (IC95%: 0,34 a 0,99; p<0,0001). Da mesma forma, a variação absoluta média ajustada da linha de base no escore Z do IMC por idade mostrou uma melhora significativa (0,24 ponto) na semana oito nos pacientes tratados com ivacaftor em comparação aos pacientes tratados com placebo (-0,04 ponto), resultando em uma efeito do tratamento de 0,28 ponto (IC 95%: 0,12 a 0,45; p = 0,0010).

A variação média ajustada da linha de base na concentração de cloreto no suor durante as oito semanas de tratamento com ivacaftor foi de -52,3 mmol/l, em comparação com -3,1 mmol/l no grupo tratado com placebo. O efeito do tratamento foi de -49,2 mmol/l (IC 95%: -57,0 a -41,4; p <0,0001). O tratamento com ivacaftor levou a uma diminuição significativa do cloreto de suor na segunda semana (variação média ajustada: -48,2 mmol/l; IC95%: -54,0 a -37,5; p <0,0001), que foi mantido até a semana oito.

A variação média ajustada da linha de base no escore agrupado do domínio respiratório do CFQ-R até a semana 8 foi significativamente maior nos pacientes tratados com ivacaftor (8,9 pontos) em comparação aos pacientes tratados com placebo (-0,7 pontos). A diferença entre os tratamentos foi de 9,6 pontos (IC95%: 4,5 a 14,7; p <0,0004). A melhora no escore do CFQ-R foi observada na segunda semana no grupo tratado com ivacaftor (variação absoluta média ajustada: 6,1 pontos; IC95%: 0,61 a 12,8; p = 0,03). Na semana oito, 28 dos 38 pacientes tratados com ivacaftor (73,7%) mostraram um aumento na pontuação do CFQ-R de ≥ 4 pontos, contra 11 dos 37 pacientes (29,7%) no grupo que recebeu placebo.

Todos os subgrupos de genótipos mostraram uma variação numérica média positiva da linha de base para IMC, escore CFQ-R e VEF1 na semana oito do tratamento. As variações médias no cloreto de suor foram semelhantes entre os subgrupos, exceto no subgrupo com a mutação G970E que mostrou uma redução na concentração de cloreto de suor considerada baixa em comparação aos outros subgrupos.

Todos os 36 pacientes que completaram a parte 1 foram incluídos na parte 2 e completaram as 16 semanas de tratamento aberto, com 18 sendo representados nos endpoints em 24 semanas. A variação absoluta média da linha de base no ppVEF1 até a semana 24 no tratamento com ivacaftor foi de 13,5 pontos percentuais (variação: -6,9 a 36,5). Além disso, as variações médias absolutas da linha de base no IMC, na concentração de cloreto no suor e no domínio respiratório do CFQ-R na semana 24 foram de 1,3 kg/m<sup>2</sup> (variação: 0,16 a 2,9), -59,2 mmol/l (variação: -93,5 a 40,5) e 11,4 (variação: -16,7 a 33,3), respectivamente.

Quanto à segurança, na parte 1 os EAs foram relatados por 83,8% (31/37) dos pacientes tratados com placebo e 73,7% (28/38) dos pacientes tratados com ivacaftor. Os EAs mais comumente relatados nos dois grupos de tratamento foram infecções, distúrbios respiratórios e distúrbios gastrointestinais. No grupo placebo, exacerbações pulmonares (11/37; 29,7%), tosse (7/37; 18,9%) e dor de cabeça (5/37; 13,5%) foram os EAs mais comumente relatados. No grupo tratado com ivacaftor, os EAs mais comuns foram exacerbações pulmonares (9/38; 23,7%) e tosse (6/38; 15,8%). Sete pacientes (18,9%) do grupo com placebo e 4 (10,5%) pacientes do grupo com ivacaftor apresentaram SAEs.

Na parte 2, os EAs foram relatados por 83,3% (15/18) dos pacientes. Durante as 16 semanas de tratamento aberto, os EAs mais comumente relatados foram distúrbios respiratórios, infecções e distúrbios gastrointestinais. No grupo que continuou com o tratamento com ivacaftor na parte 2, os EAs mais comumente relatados foram tosse (3/18; 16,7%) e exacerbação pulmonar (3/18; 16,7%). Os EAs mais comuns no grupo ivacaftor-placebo foram dor de cabeça (4/18; 22,2%) e exacerbação pulmonar (3/18; 16,37%). No total, três pacientes relataram SAEs.

O número médio normalizado de dias de exacerbação pulmonar na parte 2 foi de 1,87 em pacientes no grupo placebo-ivacaftor na parte 1 e de 2,53 no grupo ivacaftor-placebo na parte 1.

O estudo mostrou que o ivacaftor exibiu eficácia e segurança no tratamento de pacientes com FC com mutações não-G551D.

***Peleg 2017 - Antibiotic exposure and interpersonal variance mask the effect of ivacaftor on respiratory microbiota composition***

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1B/A

Peleg *et al.*, 2017 (PELEG *et al.*, 2018), conduziram um estudo clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo e com *crossover*, com o objetivo de avaliar o impacto do ivacaftor no microbioma das vias aéreas de pacientes com FC e mutação G551D, não tratados previamente com este medicamento. Para isso, foram incluídos 20 pacientes adultos com FC e com pelo menos uma cópia do gene G551D mutada.

Antes da randomização, os pacientes incluídos no estudo passaram por testes de rastreamento. Após a randomização, 10 pacientes foram designados para uso de placebo e 10 pacientes foram designados para receber ivacaftor 150 mg uma vez ao dia. Após 28 dias de tratamento, os pacientes passaram por um período de *washout* e, no dia 56, foi realizada a troca de braços de tratamento (*crossover*), que se manteve até o fim do estudo no dia 84.

O desfecho primário do estudo foi a carga bacteriana total, sendo quantificação de *P. aeruginosa* e composição da microbiota desfechos secundários.

Todos os pacientes completaram as cinco visitas programadas para os quatro meses de estudo. Entretanto, as amostras de escarro não estiveram disponíveis para avaliação em seis ocasiões. Por isso, o total de amostras de escarro disponível para análise foi de 94 amostras.

Não foram observadas variações estatisticamente significativas tanto para carga bacteriana total quanto para carga de *P. aeruginosa* durante tratamento com ivacaftor e placebo quando comparados aos períodos antes do tratamento.

Três famílias bacterianas foram detectadas em todos os pacientes: *Rothia* (abundância relativa mediana: 2,4%; IQR: 0,81 a 5,95%), *Prevotella* (abundância relativa mediana: 11,64%; IQR: 5,85 a 20,27%) e *Streptococcus* (abundância relativa mediana: 14,89%; IQR: 7,20 a 23,15%). *P. aeruginosa* foi detectada em 13/18 pacientes no *baseline* (abundância relativa mediana: 23,0%; IQR: 17,35 a 55,05%).

Cinco famílias bacterianas foram dominantes, ou seja, apresentaram maiores abundâncias relativas em pelo menos uma amostra: *P. aeruginosa* (abundância relativa máxima: 91,05%; abundância relativa mediana: 17,52%; IQR: 0,33 a 51,52%), *Clostridiales* (abundância relativa máxima: 37,18%; abundância relativa mediana: 4,61%; IQR: 0,36 a 11,48%), *Streptococcus* (abundância relativa máxima: 46,39%; abundância relativa mediana: 14,89%; IQR: 7,20 a

22,85%), *Prevotella* (abundância relativa máxima: 81,62%; abundância relativa mediana: 11,64%; IQR: 5,85 a 20,16%), e *Staphylococcus* (abundância relativa máxima: 39,06%; abundância relativa mediana: 0%; IQR: 0%).

Foi realizada análise de variância permutacional (PERMANOVA) para avaliar o impacto do ivacaftor na composição da microbiota do escarro. Entretanto, nenhuma diferença com significância estatística foi observada entre a composição das amostras dos grupos placebo e controle antes ou depois do tratamento ( $p=0,95$ ).

A similaridade entre as amostras pré e pós tratamento com ivacaftor ou placebo foram avaliadas, observando-se uma variação da microbiota significativamente maior entre-pacientes que intra-pacientes ( $p<0,0001$ ). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a diversidade da microbiota nos períodos pré e pós tratamento com ivacaftor ou placebo, assim como não foi também observada similaridade na microbiota entre os grupos de tratamento.

O potencial efeito confundidor do uso de antibióticos na composição da microbiota das vias aéreas também foi investigado. Observou-se que a variação na exposição ao antibiótico esteve associada a uma variação significativa na composição da microbiota quando comparada a amostras coletadas durante exposição consistente a antibióticos ( $p=0,006$ ). Enquanto nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na composição da microbiota entre os braços intervenção e placebo ( $p=0,98$ ), o uso de ivacaftor mostrou redução significativa da carga total bacteriana ( $p=0,004$ ).

Por fim, foi possível identificar alguma evidência que sugere a variação da microbiota das vias aéreas após tratamento com ivacaftor. Entretanto, as diferenças nos regimes de tratamento com antibióticos podem ter atuado como confundidores no presente estudo.

**Edgeworth 2017 - Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1B/A

Edgeworth *et al.*, 2017 (EDGEWORTH *et al.*, 2017), realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com *crossover* para avaliar o impacto da utilização de ivacaftor no tratamento de pacientes com FC sobre a realização de atividade física, função pulmonar e bem-estar.

O estudo foi realizado em um único centro de tratamento australiano e incluiu pacientes com 16 a 75 anos de idade e diagnóstico de FC, positivos para pelo menos uma mutação G551D em *CFTR*. Os participantes foram submetidos a testes de suor, parâmetros bioquímicos, função pulmonar, bioimpedância e exercício cardiopulmonar 28 dias antes da randomização, no momento da randomização (dia 0), no período 1 (28 dias após o início do tratamento) e mais 28 dias depois (dia 56). Posteriormente, os indivíduos realizaram *crossover* para receberem outras terapias alternativas, e os exames foram repetidos antes e depois do período 2 (dia 84).

Além dos exames mencionados e parâmetros pulmonares geralmente utilizados, os autores também avaliaram a qualidade de vida dos pacientes por meio do questionário CFQR (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*), específico para FC, que inclui domínios de aspectos sociais, emocionais, físicos, vitalidade, percepção de saúde, sintomas respiratórios, impacto do tratamento e funcionalidade. Também foi utilizado o questionário *Alfred Wellness Score* (AweScore), que avalia bem-estar por meio de uma escala visual analógica. Os pacientes foram monitorados para a ocorrência de EAs.

Vinte e seis pacientes foram selecionados para participarem do estudo, mas seis foram excluídos pela incapacidade de cumprir os requisitos do estudo. Os participantes foram randomizados (1:1) para receberem ivacaftor (n=10) ou placebo (n=10). Todos os participantes, exceto dois, eram homozigotos para a mutação G551D.

Quando comparado ao placebo, não houve variação significativa em relação à variação percentual do volume máximo de oxigênio (efeito do tratamento: -0,8%; IC 95%: -6,8 a 5,3; p=0,79) ou carga de trabalho (efeito do tratamento: 2,6%; IC 95%: -3,3 a 8,5; p=0,37). Além disso, a ventilação pulmonar manteve-se inalterada. No entanto, a variação percentual do tempo de atividade física foi significativamente maior no grupo ivacaftor (média: 7,3; IC 95%: 0,5 a 12,1; p=0,022), bem como a variação percentual do IMC (1,2%; intervalo: 0,1 a 2,3; p=0,039).

O efeito do tratamento, significativo na função pulmonar observado na variação percentual de VEF1 (efeito do tratamento: 11,7%; IC 95%: 5,3 a 18,1; p<0,001), sendo atribuível a uma variação

de 1,3% (IC 95%: -3,5 a 5,9) no grupo placebo *versus* 13,7% (IC 95%: 8,5 a 17,6) no grupo ivacaftor, não foi associado a uma diferença significativa de efeito do tratamento em relação à variação percentual da CVF (efeito do tratamento: 3,7%; IC 95%: -6,7 a 14,0;  $p=0,46$ ). O peso aumentou com a variação percentual do IMC, com efeito do tratamento de 1,2% (IC 95%: 0,1 a 2,3;  $p<0,039$ ) e, embora a massa livre de gordura também tenha aumentado com em ivacaftor *versus* placebo (0,7 *versus* 1,9; efeito do tratamento: 12%; IC 95%: -0,1 a 2,4), o efeito não foi estatisticamente significativo ( $p=0,072$ ). Análises exploratórias não demonstraram correlação entre a variação de volume máximo de oxigênio e VEF1, teste de cloreto no suor ou IMC.

Variações significativas foram observadas nos escores do AweScore, que incluíram domínios de energia (efeito do tratamento: 1,5; IC 95%: 0,3 a 2,6;  $p=0,019$ ), atividade física (efeito do tratamento: 1,6; IC 95%: 0,5 a 2,6;  $p=0,006$ ) e estado geral de saúde (efeito do tratamento: 1,0; IC 95%: 0,0 a 2,1;  $p=0,05$ ). Os achados do CFQR foram semelhantes, com variações significativas observadas nos domínios que englobam atividade física (efeito do tratamento: 9,7; IC 95%: -24,2 a 43,5;  $p=0,02$ ), saúde (efeito do tratamento: 13,5; IC 95%: -22,7 a 49,7;  $p=0,004$ ), função física (efeito do tratamento: 15,0; IC 95%: -17,6 a 47,6;  $p<0,001$ ), vitalidade (efeito do tratamento: 17,4, IC 95%: -20,8 a 55,5;  $p<0,001$ ), digestão (efeito do tratamento: 8,6, IC 95%: -20,3 a 37,5;  $p=0,02$ ) e alimentação (efeito do tratamento: 5,8, IC 95%: -15,5 a 27,1;  $p=0,03$ ).

Ivacaftor foi bem tolerado e nenhum participante interrompeu o tratamento durante o estudo. Os EAs incluíram desconforto abdominal (ivacaftor:  $n=2$ , placebo:  $n=1$ ), elevação da creatinina quinase (ivacaftor:  $n=1$ , no período de triagem), pré-síncope (ivacaftor:  $n=1$ ), dor articular (ivacaftor:  $n=1$ ), diarreia (placebo:  $n=1$ ) e testes de função hepática alterados (ivacaftor:  $n=1$ , durante a extensão), exigindo uma suspensão de 7 dias do tratamento. EASs incluíram cinco internações hospitalares por exacerbações pulmonares [período de triagem ( $n=2$ ), período de placebo ( $n=1$ ), período ativo ( $n=2$ )]. O tempo médio de permanência da hospitalização foi de 13,3 dias (7 a 17 dias).

Os autores concluíram que, embora as variações positivas no teste de suor, IMC e alterações espirométricas não tenham sido associadas à melhora no volume máximo de oxigênio, houve aumento no tempo de atividade física e melhora em diversos aspectos de qualidade de vida por meio do tratamento com ivacaftor para pacientes com FC.

**Borowitz 2016 - Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Borowitz *et al.*, 2016 (BOROWITZ *et al.*, 2016), realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a melhora no peso e no IMC após 48 semanas de tratamento em pacientes incluídos em estudos de fase III de eficácia do ivacaftor.

Dois estudos internacionais, multicêntricos, randomizados, duplo-cego, placebo-controlado foram conduzidos para avaliar a eficácia de ivacaftor em pacientes com diagnóstico comprovado de FC e pelo menos uma mutação G551D no gene *CFTR*. Esses estudos foram descritos previamente nesse relatório. (DAVIES *et al.*, 2013b; RAMSEY *et al.*, 2011)

Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para ivacaftor 150 mg a cada 12 horas ou para o grupo placebo, por 48 semanas. O desfecho primário avaliado foi a variação média no ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 24. As visitas ocorreram no dia 15, na semana 8 e a cada 8 semanas a partir de então. Em cada visita, peso e altura foram avaliados, assim como outras atividades relacionadas ao estudo, incluindo o CFQ-R. As respostas foram fornecidas na escala Likert de 4 pontos e redimensionadas para cada domínio do questionário para valores entre 0 a 100, sendo os maiores escores indicando melhor função. Os domínios considerados foram alimentação, digestão e visão do corpo. Para adultos e adolescentes, foi incluído o domínio de peso.

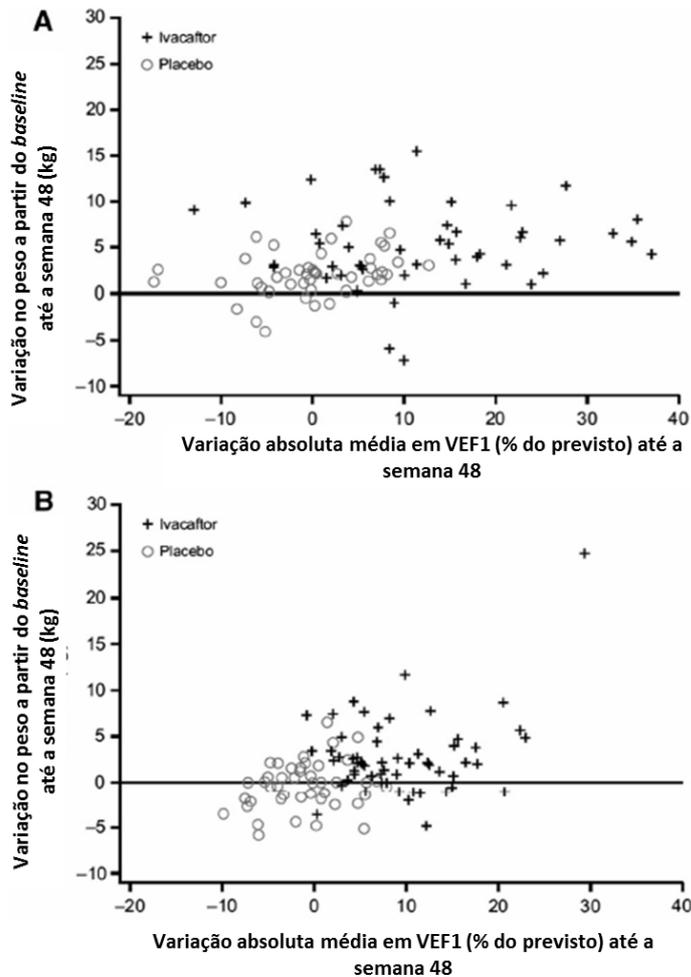
No total, 213 pacientes dos dois estudos foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo, sendo 105 pacientes com até 20 anos e 208 pacientes com mais de 20 anos. A média de idade dos pacientes no grupo de 20 anos ou menos (pacientes jovens) foi de 12 anos e geralmente apresentavam função pulmonar preservada [VEF1 (% do previsto) de 78 no *baseline*], quando comparados aos pacientes com mais de 20 anos (pacientes mais velhos) que apresentaram média de idade de 30 anos e média de ppVEF1 no *baseline* de 60. A média das medidas de crescimento normalizadas pela idade (peso, altura e IMC) no grupo de pacientes jovens seguiu as normas populacionais. Não foram realizadas medidas objetivas da função pancreática, contudo 93% dos pacientes foram reportados com insuficiência pancreática.

Nos pacientes jovens, a variação média dos mínimos quadrados (MQ) a partir do *baseline* até a semana 48 no peso corporal foi de 4,9 kg no grupo tratado com ivacaftor e 2,2 kg no grupo tratado com placebo. A diferença entre os tratamentos foi de 2,7 kg (IC 95%: 1,14 a 4,29;  $p=0,0008$ ). Uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi notada a partir da segunda semana de tratamento [diferença entre tratamentos no dia 15: 0,5 kg (IC 95%: 0,16 a 0,76;  $p=0,0031$ )]. Pacientes tratados com ivacaftor apresentaram um aumento na média do escore Z de peso-para-idade na semana 48 em relação ao *baseline*, de 0,29 *versus* -0,06 no grupo placebo [efeito do tratamento: 0,35 (IC 95%: 0,202 a 0,508;  $p<0,0001$ )].

Apesar do aumento na altura dos pacientes ser numericamente maior no grupo ivacaftor quando comparado ao placebo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Na semana 48, o grupo tratado com ivacaftor apresentou um aumento no escore Z de IMC por idade de 0,26 *versus* -0,13 no grupo placebo [efeito do tratamento: 0,39 (IC 95%: 0,213 a 0,573;  $p<0,0001$ )].

Em pacientes mais velhos, a variação média dos MQ a partir do *baseline* até a semana 48 no peso corporal foi de 2,7 kg no grupo tratado com ivacaftor e de -0,2kg no grupo placebo [diferença entre tratamentos: 2,9 kg (IC 95%: 1,35 a 4,47;  $p=0,0003$ )]. As diferenças entre os subgrupos ivacaftor e placebo foram estatisticamente significativas logo na visita do dia 15 [diferença entre tratamentos: 0,4 kg (IC 95%: 0,01 a 0,81;  $p=0,0472$ )]. Os escores de IMC nos grupos de tratamento seguiram um padrão similar ao ganho de peso, com evidente separação estatisticamente significativa entre os grupos na visita da semana 8 [diferença entre tratamentos: 0,5 kg/m<sup>2</sup> (IC 95%: 0,23 a 0,68;  $p<0,0001$ )]. Na semana 48, o grupo tratado com ivacaftor apresentou uma média de aumento no IMC de 0,9 kg/m<sup>2</sup> *versus* -0,1 kg/m<sup>2</sup> no grupo placebo [efeito do tratamento 1,0 kg/m<sup>2</sup> (IC 95%: 0,44 a 1,49;  $p=0,0003$ )].

Adicionalmente, foi avaliada a relação entre ganho de peso corporal com função pulmonar e níveis de cloreto no suor. Até a semana 48, não houve correlação linear entre a magnitude da variação dessas medidas no grupo de pacientes jovens ( $r=0,00$ ) e no grupo de pacientes mais velhos ( $r=0,29$ ) tratados com ivacaftor. Uma diminuição da concentração de cloreto no suor forneceu uma separação quase completa do grupo de pacientes tratados *versus* não tratados (Figura 9). Entretanto, de forma similar a função pulmonar, nenhuma correlação linear foi encontrada entre concentração de cloreto no suor e variações no peso corporal para os pacientes jovens ( $r=-0,15$ ) ou pacientes mais velhos ( $r=0,30$ ).



**Figura 9. Variação no peso comparado com a variação absoluta em ppVEF1 para pacientes  $\leq$  20 anos (A) e pacientes  $>$  20 anos (B). Borowitz, 2016. (BOROWITZ et al., 2016)**

ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto).

Foram observadas melhoras significativas ( $>4$  pontos) nos domínios relacionados à alimentação para todos os pacientes, assim como na visão sobre o corpo e peso nos pacientes maiores de 20 anos. Destaca-se que a questão sobre peso não faz parte da versão para crianças do questionário.

O estudo concluiu que ivacaftor melhorou o *status* nutricional entre adolescentes, crianças e adultos com CF por 48 semanas.

**Davies 2013 - Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: A randomised controlled trial**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1B/A

Davies *et al.*, 2013 (DAVIES *et al.*, 2013a), desenvolveram um estudo multicêntrico, placebo-controlado, cruzado e de fase II, com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento com ivacaftor em pacientes com FC, com mutação G551D no gene *CFTR* e ppVEF1 > 90%.

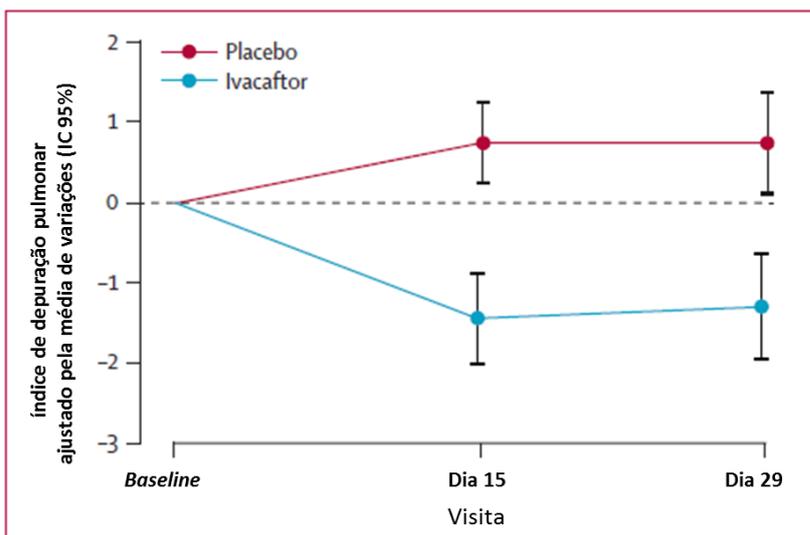
O estudo foi desenvolvido entre fevereiro e novembro de 2011, em oito centros nos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido. Nestes centros, os pacientes incluídos apresentaram diagnóstico confirmado de FC, presença de mutação G551D em pelo menos um alelo, ppVEF1 > 90%, índice de depuração pulmonar (IDP) > 7,4, idade ≥ 6 anos e peso corporal ≥ 15 kg.

Inicialmente, foram selecionados 21 pacientes. Eles foram randomicamente alocados, na proporção de 1:1, em uma das duas sequências de tratamento disponíveis no estudo (sequência 1: administração inicial de placebo em seguida de ivacaftor; sequência 2: administração inicial de ivacaftor, seguida de placebo). Os pacientes alocados na sequência 1 do estudo (n=11) receberam placebo duas vezes ao dia, durante 28 dias (período 1 do tratamento), seguido por um período de *washout* de 28 dias para, então, receberem tratamento com 150 mg de ivacaftor duas vezes ao dia, durante quatro semanas (período 2 do tratamento). Já na sequência 2 do estudo, os pacientes alocados (n=10) receberam 150 mg de ivacaftor, seguido de placebo. Os dias de avaliação dos pacientes nas duas partes do estudo foram nos dias 1, 15, 26 e quatro semanas após finalizarem o tratamento com ivacaftor ou placebo.

O desfecho primário avaliado foi variação em IDP a partir do *baseline*. Já os desfechos secundários foram variação, a partir *baseline*, no percentual previsto de FC (com foco no domínio respiratório saudável) e fluxo respiratório forçado (FRF) entre 25 a 75% da capacidade vital. Os desfechos de segurança incluíram EAs e EASs, obtidos através de avaliações clínicas dos sinais vitais, médicos, laboratoriais, além de eletrocardiogramas.

Durante o estudo, três pacientes descontinuaram o tratamento, sendo um devido à quebra de protocolo no período de *washout*. Os outros dois pacientes descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de EAs.

Ao analisar os pacientes que continuaram no estudo, foi observado que o IDP mostrou redução, em relação ao *baseline*, maior no grupo de tratamento com ivacaftor *versus* grupo placebo, com diferença média entre os grupos de 2,16 (IC 95%: -2,88 a -1,44;  $p < 0,0001$ ) nos dias 15 e 29 (Figura 10).



**Figura 10. Média de variações do índice de depuração pulmonar em relação ao *baseline*. Davies, 2013. (DAVIES et al., 2013a)**

IC: intervalo de confiança.

Os desfechos secundários de eficácia demonstraram uma melhor resposta nos pacientes tratados com ivacaftor em relação aos tratados com placebo. A média absoluta das variações em ppVEF1 a partir do *baseline* foi significativamente melhor no grupo tratado *versus* placebo. A média das variações nos dias 15 e 29 foi de 8,67 pontos percentuais (IC 95%: 2,36 a 14,97;  $p = 0,0103$ ). O FRF 25% a 75% (% do previsto) também demonstrou uma melhor resposta no grupo tratado com ivacaftor, quando comparado ao grupo placebo [diferença média: 16,56 pontos percentuais (IC 95%: 2,30 a 27,71;  $p = 0,0237$ ) nos dias 15 e 29 do estudo].

As melhoras de IDP e ppVEF1 no tratamento com foram correlacionadas, porém houve fraca correlação entre estas medidas e o grupo placebo. Como dito anteriormente, embora todos os pacientes incluídos tivessem um ppVEF1 maior que 90, alguns pacientes apresentaram ppVEF1

menor que 90% no momento da visita inicial. Nestes pacientes, foi observada uma melhora em IDP e o efeito do tratamento permaneceu significativo, com diferença na média das variações de -1,65 (IC 95% -2,42 a -0,87;  $p=0,0008$ ) nos dias 15 e 29. Embora estes pacientes tenham alcançado um aumento no percentual previsto de ppVEF1 quando tratados com ivacaftor, o efeito do tratamento em ppVEF1 não foi significativo, uma vez que a diferença entre os grupos nos dias 15 e 29 foi de 7,3 pontos percentuais (IC 95%: -0,82 a 15,45;  $p=0,0735$ ).

Adicionalmente, foi observado que o tratamento com ivacaftor reduziu significativamente as concentrações de cloreto no suor, apresentando uma média de -47,51 mmol/l (IC 95%: -54,57 a -40,44;  $p<0,0001$ ).

Em relação aos desfechos de segurança, foi observado que no mínimo um EA foi relatado em 79% ( $n=15$ ) dos pacientes do grupo placebo e 72% ( $n=13$ ) dos tratados com ivacaftor. Os EAs mais comuns foram tosse (45%), cefaleia (25%), vômito (25%), pirexia (20%) e congestão nasal (15%). Os EAs foram relatados por três pacientes no período de *washout*, sendo eles aspergilose broncopulmonar alérgica (no grupo placebo), síndrome de obstrução do íleo distal, exacerbação pulmonar e infecção por pseudomonas (grupo tratado com ivacaftor).

Os autores concluíram que o uso de ivacaftor mostrou melhora clínica em pacientes com FC e variações normais em ppVEF1.

#### **Accurso 2010 - Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1B/A

Accurso *et al.*, 2010 (ACCURSO *et al.*, 2010), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e de fase II, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança no tratamento com ivacaftor em pacientes com FC e mutação G551D no gene *CFTR*.

Considerando os critérios de inclusão, foram selecionados apenas pacientes com FC com 18 anos ou mais, mutação em G551D em pelo menos um alelo do gene *CFTR* e com ppVEF1  $\geq 40$  (% do previsto) por idade, sexo e altura.

O estudo foi dividido em parte 1 e parte 2. A parte 1 incluiu pacientes que foram randomicamente selecionados para receber ivacaftor a cada 12 horas com doses de 25, 75, 150



mg ou placebo. O medicamento foi administrado durante dois períodos de 14 dias, separados por um período de *washout*. Já a parte 2 envolveu novos pacientes que foram selecionados randomicamente para receber ivacaftor a cada 12 horas com doses de 150, 250 mg ou placebo durante 28 dias consecutivos.

Os desfechos primários constituíram em avaliar a variação em ppVEF1 a partir do *baseline* e a QVRS, através do questionário CFQ-R. Os desfechos secundários incluíram a avaliação de biomarcadores de função do canal iônico de *CFTR* e segurança. A função do transporte de cloreto do *CFTR* foi avaliada no epitélio de vias aéreas com base na diferença de potencial nasal, e fora do trato respiratório, com base na concentração de cloreto no suor.

O estudo foi composto por 20 pacientes na parte 1 e 19 pacientes na parte 2. A taxa média de adesão ao tratamento entre os pacientes foi de 96,4% (variação: 60,7 a 100%) na parte 1 e 100% (variação: 92,6 a 100%) na parte 2. As características demográficas e do *baseline* foram bem balanceadas entre os grupos de tratamento.

A frequência de EAs nos dois grupos foi similar, sendo febre (em quatro indivíduos de cada grupo de pacientes ivacaftor 75 mg), tosse (em três pacientes no grupo tratado com placebo no grupo na parte 1 do estudo e em três pacientes que receberam 250 mg de ivacaftor na parte 2 do estudo), náusea e rinorreia (em três pacientes de cada grupo de estudo que receberam 75 mg de ivacaftor) os mais frequentemente observados. Em relação aos EASs, como a exacerbação pulmonar e erupção cutânea macular, houve relato apenas em pacientes do grupo de tratamento da parte 1 do estudo (



**Tabela 11).**

**Tabela 11. EAs moderados e graves. Accurso, 2010. (ACCURSO et al., 2010)**

EAs	Parte 1				Parte 2		
	Placebo (n=8)	Ivacaftor 25mg (n=8)	Ivacaftor 75mg (n=16)	Ivacaftor 150 mg (n=8)	Placebo (n=4)	Ivacaftor 150 mg (n=8)	Ivacaftor 250 mg (n=7)
<b>Dor abdominal superior</b>							
Moderada	1 (12)	0	0	0	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Nível de glicose alterado</b>							
Moderado	0	0	0	0	0	0	0
Grave	0	0	1 (6)	1 (12) ‡	0	0	0
<b>Dores no corpo</b>							
Moderada	0	0	1 (6)	1 (12) ‡	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Complicações relatadas pelo uso de cateter</b>							
Moderada	0	0	0	1 (12)	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Sinusite crônica</b>							
Moderada	0	0	0	0	1 (25) §	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Tosse</b>							
Moderada	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (14)
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fibrose cística pulmonar ¶</b>							
Moderada	0	0	1 (6)	0	0	1 (12)	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fadiga</b>							
Moderada	0	0	0	0	0	0	1 (14)
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Glicose positiva na urina</b>							
Moderada	0	0	0	0	0	0	0
Grave	0	0	1 (6)	1 (12)	0	0	0
<b>Glicosúria</b>							
Moderada	0	0	0	1 (12)	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0

EAs	Parte 1				Parte 2		
	Placebo (n=8)	Ivacaftor 25mg (n=8)	Ivacaftor 75mg (n=16)	Ivacaftor 150 mg (n=8)	Placebo (n=4)	Ivacaftor 150 mg (n=8)	Ivacaftor 250 mg (n=7)
<b>Cefaleia</b>							
Moderada	1 (12)	0	0	0	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hemorragia no local da infusão</b>							
Moderada	0	0	0	1 (12)	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Reação no local da infusão</b>							
Moderada	0	0	0	1 (12)	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Desconforto nasal</b>							
Moderada	1 (12)	0	0	0	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Náusea</b>							
Moderada	0	0	1 (6)	1 (12)‡	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Nefrolitíase</b>							
Moderada	0	0	1 (6)	0	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Dor à respiração</b>							
Moderada	0	0	1 (6)	0	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Febre</b>							
Moderada	0	0	0	1 (12)‡	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erupção cutânea</b>							
Total							
Moderada	0	0	1 (6)	0	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Macular</b>							
Moderada	0	0	0	1 (12)	0	0	0
Grave	0	0	0	0	0	0	0
<b>Cefaleia tensional</b>							
Moderada	0	0	0	0	0	0	1 (14)

EAs	Parte 1				Parte 2		
	Placebo (n=8)	Ivacaftor 25mg (n=8)	Ivacaftor 75mg (n=16)	Ivacaftor 150 mg (n=8)	Placebo (n=4)	Ivacaftor 150 mg (n=8)	Ivacaftor 250 mg (n=7)
Grave	0	0	0	0	0	0	0

EA: evento adverso. n: número absoluto de indivíduos e ( ) a porcentagem (%) de indivíduos; †: um paciente apresentou com elevação dos níveis da glicose sanguínea duas vezes durante o período de tratamento; ‡: um paciente teve dores no corpo duas vezes durante o estudo, febre (quatro vezes) e náuseas (duas vezes) durante o período do tratamento; §: um paciente apresentou sinusite crônica duas vezes durante o período de tratamento; ¶: termo utilizado no *Medical Dictionary for Regulatory Activities classification* para relatar a investigação da exacerbação pulmonar.

Em relação ao transporte de cloreto do gene *CFTR*, foi vista uma variação significativa, em relação ao *baseline*, após 14 dias de tratamento na parte 1 do estudo em pacientes que do grupo ivacaftor 75 mg (média da variação: -4,7 mV; IC 95%: -7,5 a -1,9; p=0,003) e em pacientes tratados com ivacaftor 150 mg (média da variação: -5,4 mV; IC 95%: -9,3 a -1,6; p=0,01). Na parte 2, a variação do transporte de cloreto em relação ao *baseline* foi medida após 28 dias de tratamento, onde a variação na mediana por pacientes foi significativa no grupo ivacaftor 150 mg (-3,5 mV; variação: -8,3 a 0,5; p=0,02) e no grupo ivacaftor 250 mg (-5,5 mV; variação: -28,5 a 2,0; p=0,05).

Por meio da análise de diferença de potencial nasal, percebeu-se que, após 14 dias de tratamento com ivacaftor, houve uma resposta<sup>3</sup> ao tratamento em 14% (n=1) do grupo ivacaftor 25 mg, 33% (n=5) do grupo ivacaftor 75 mg, 62% (n=10) no grupo ivacaftor 150 mg e 43% (n=3) do grupo ivacaftor 250 mg. Entretanto, apesar dos pacientes apresentarem resposta ao tratamento, a melhora observada no transporte de sódio foi significativa apenas na parte 1 do estudo.

Quanto às concentrações de cloreto no suor, notou-se que na parte 1 do estudo a média da variação a partir do *baseline* até o dia 14 foi de -32,9 mmol/l (IC 95%: -42,4 a -23,3) no grupo tratado com 25 mg de ivacaftor, -40,4 mmol/l (IC 95%: -48,7 a -32,2) no grupo tratado com 75 mg do fármaco, -42,3 mmol/l (IC 95%: -52,8 a -31,8) no grupo tratado com 150 mg de ivacaftor, 4,4 mmol/l no grupo placebo (IC 95%: -10,4 a 19,1; p=0,53). As variações foram significativas (p<0,001) em todos os pacientes tratados com ivacaftor em comparação com placebo. Já na parte 2 do estudo, a média da variação a partir do *baseline* até o dia 28 foi de -59,5 mmol/l

<sup>3</sup> Definida como uma diminuição do *baseline* de 5 mV ou mais na diferença de potencial nasal após da administração de uma solução de isoproterenol livre de cloreto.

(variação: -66,0 a -19,0;  $p=0,008$ ) no grupo tratado com 150 mg de ivacaftor, -38,0 mmol/l (variação: -47,0 a -10,5;  $p=0,02$ ) no grupo ivacaftor 250 mg, 5,0 mmol/l (variação: -2,0 a 11,0;  $p=0,38$ ) no grupo placebo. A concentração de cloreto no suor retornou para os níveis do *baseline* após o período de *washout* nos grupos tratados com ivacaftor na parte 1 do estudo.

Em relação às variações em ppVEF1 por paciente, na parte 1 do estudo (dia 14) a média da variação a partir do *baseline* em cada um dos grupos foi 0,09 litros (IC 95%: -0,06 a 0,24) no grupo tratado com ivacaftor 25 mg, 0,19 litros (IC 95%: 0,08 a 0,29;  $p=0,003$ ) no grupo tratado com 75 mg do medicamento, 0,22 litros (IC 95%: 0,08 a 0,36;  $p=0,006$ ) no grupo tratado com 150 mg de ivacaftor e -0,03 litros (IC 95%: -0,20 a 0,15) no grupo placebo. As variações em ppVEF1 observadas nos grupos tratados com 75 mg e 150 mg de ivacaftor foram estatisticamente significativas para a comparação por paciente ( $p=0,003$  e  $p=0,006$ , respectivamente) e com o grupo placebo ( $p=0,05$  e  $p=0,04$ , respectivamente), ao contrário do observado nos grupos tratados com 25 mg de ivacaftor e placebo ( $p=0,19$  para as variações no por paciente;  $p=0,28$  *versus* placebo), assim como no grupo placebo ( $p=0,76$  para as variações por paciente).

As médias relativas da variação de ppVEF1 a partir do *baseline* nos indivíduos da parte 1 do estudo foram de 4,9% (IC 95: -2,6 a 12,5) no grupo de 25 mg, 10,0% (IC 95%: 4,5 a 15,6) no grupo tratado com 75 mg, 10,5% no grupo de 150 mg (IC 95%: 3,3 a 17,7) e 0,7% (IC 95%, -8,8 a 10,2) no grupo placebo. As melhoras em ppVEF1 por paciente nos grupos de 75 mg e 150 mg foram estatisticamente significativas ( $p=0,002$  e  $p=0,008$ , respectivamente). Nos grupos placebo e ivacaftor 25 mg, as variações mostradas não demonstraram significância estatística ( $p=0,18$  e  $p=0,88$ , respectivamente).

A análise das variações em ppVEF1 na parte 2 do estudo ocorreu no dia 28 e mostrou variações a partir do *baseline* em ppVEF1 por paciente com mediana de 0,25 litros no grupo tratado com 150 mg de ivacaftor (variação: 0,05 a 0,75;  $p=0,008$ ), 0,17 litros no grupo tratado com 250 mg (variação: 0 a 0,37;  $p=0,03$ ), e 0,20 litros (variação: 0,12 a 0,33;  $p=0,38$ ) no grupo placebo. Ao se comparar as variações entre os grupos tratados e placebo, notou-se que não foram estatisticamente significativas ( $p=1,0$  e  $p=0,65$  nos grupos de 150 mg e 250 mg, respectivamente).

Adicionalmente, as medianas relativas das variações a partir do *baseline* em ppVEF1 foram de 8,7% no grupo de 150 mg (variação: 2,3 a 31,3; em comparação com a variação por pacientes;

$p=0,008$ ), e de 4,4% no grupo de 250 mg (variação: 0 a 18,3; em comparação com a variação por paciente;  $p=0,03$ ). No grupo placebo embora uma melhora de 7,3% tenha sido observada no *baseline* (variação: 5,2 a 8,2), esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,13$  em comparação com a variação por paciente), assim como a melhora observada entre os grupos tratados com 150 mg e 250 mg em relação ao grupo placebo ( $p=0,56$  e  $p=0,78$  para os grupos de 150 mg e 250 mg, respectivamente).

A QVRS foi avaliada apenas na parte 2 do estudo, após 14 dias de tratamento, onde observou-se melhora em relação ao *baseline* no domínio referente a função respiratória, com mediana de 5,6 pontos no grupo tratado com 150 mg (variação: 0 a 16,7;  $p=0,06$  em relação à variação por paciente), 5,6 pontos no grupo tratado com 250 mg (variação: -11,1 a 11,1;  $p=0,16$ ) e 2,8 pontos no grupo placebo (variação: -5,6 a 11,1;  $p=0,75$ ). No entanto, as comparações entre os grupos placebo e tratados com ivacaftor não mostraram significância estatística ( $p=0,61$  e  $p=0,71$  nos grupos de 150 mg e 250 mg, respectivamente). Já no dia 28, as medianas de melhora do *baseline* foram de 8,3 pontos no grupo de 150 mg (variação: 0 a 16,7;  $p=0,06$  em relação à variação por paciente) e 11,1 pontos no grupo de 250 mg (variação: -5,6 a 33,3;  $p=0,08$ ). No entanto, as comparações entre os grupos tratados e placebo não mostraram diferença estatística significativa ( $p=0,45$  e  $p=0,47$  nos grupos de 150 mg e 250 mg, respectivamente).

O estudo concluiu que ivacaftor é uma abordagem terapêutica viável para o tratamento de pacientes com FC, pois seu efeito no transporte de íons e na função pulmonar está associada a uma melhora na função do gene *CFTR*.

## **ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

### ***Estudo LTSS (Long-term safety study)***

O estudo LTSS de Kalydeco foi um estudo não intervencionista de 5 anos que utilizou dados existentes no mundo real coletados por registros nacionais de pacientes com FC (US CF Foundation Patient Registry - US CFFPR e UK CF Registry - UK CFR). As coortes observacionais de pacientes que receberam ivacaftor foram comparadas na proporção ~1:5 em relação aos pacientes nunca expostos ao ivacaftor [ou Orkambi (lumacaftor/ivacaftor)] na faixa etária, sexo



e gravidade do genótipo CFTR. Quando o estudo foi iniciado, o ivacaftor foi aprovado no Reino Unido (2013) e nos EUA (2012) para uso em pacientes com idade  $\geq 6$  anos com a mutação G551D.

Os objetivos principais incluíram a avaliação da segurança a longo prazo do ivacaftor em pacientes com FC (incluindo, entre outros, morte, transplante de órgãos, hospitalização, complicações da FC e EPx) e a avaliação da progressão da doença da FC em pacientes tratados com ivacaftor (incluindo, mas não limitado a, alterações ao longo do tempo em ppVEF1).

A Tabela 12 e a

Tabela 13 mostram dados descritivos dos pacientes na coorte de segurança em cada ano de análise nos EUA e no Reino Unido. As coortes de ivacaftor e comparador foram pareadas em termos de idade e sexo.

**Tabela 12. Características do paciente nas coortes de segurança LTSS (pacientes do Reino Unido)**

	2013		2014		2015		2016	
	IVA (n = 307)	COMP (n = 1533)	IVA (n = 411)	COMP (n = 2069)	IVA (n = 432)	COMP (n = 2201)	IVA (n = 462)	COMP (n = 2372)
<b>Duração da exposição, anos, média</b>	0.45	--	1.3	--	2.1	--	2.9	--
<b>Idade, anos, n (%)</b>								
0 to 6	8 (2.6)	40 (2.6)	8 (1.9)	40 (1.9)	6 (1.4)	27 (1.2)	85 (18.4)*	408 (17.2)*
6 to <12	52 (16.9)	265 (17.3)	72 (17.5)	325 (15.7)	74 (17.1)	367 (16.7)		
12 to <18	65 (21.2)	320 (20.9)	75 (18.2)	426 (20.6)	81 (18.8)	423 (19.2)	78 (16.9)	451 (19.0)
≥18	182 (59.3)	908 (59.2)	256 (62.3)	1278 (61.8)	271 (62.7)	1384 (62.9)	299 (64.7)	1513 (63.8)
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	158 (51.5)	790 (51.5)	216 (52.6)	1083 (52.3)	226 (52.3)	1136 (51.6)	243 (52.6)	1234 (52.0)
<b>Genótipo Classe I-III, n (%) †</b>	289 (94.1)	1445 (94.3)	384 (93.4)	1944 (94.0)	404 (93.5)	2057 (93.5)	436 (94.4)	2219 (93.6)
<b>Linha de base ‡ ppVEF1, média (DP)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	73.2 (23.4)	74.1 (22.8)
<b>ppVEF1 basal ≥70, n (%)</b>	NR	NR	193 (50.5)	981 (49.2)	NR	NR	206 (44.6)	1134 (47.8)
<b>ppVEF1 ≥70 no ano de análise¶, n (%)</b>	186 (60.6)	742 (48.4)	274 (66.7)	1048 (50.7)	292 (67.6)	1145 (52.0)	286 (61.9)	1225 (51.6)

\*O relatório indica a faixa etária como <12 anos, em vez de dividir por 0 a 6 anos e 6 a <12 anos. † A maioria dos pacientes da coorte do ivacaftor apresentava genótipo de classe III; por causa do algoritmo de correspondência, a maioria dos pacientes da coorte comparadora possuía genótipo de classe I ou II. ‡ Linha de base definida como 2012. ¶ Média do valor da avaliação anual. COMP, coorte comparadora; IVA, ivacaftor; ppVEF1, percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo; NR, não relatado

**Tabela 13. Características do paciente nas coortes de segurança LTSS (pacientes nos EUA)**

	2012		2013		2014		2015		2016	
	IVA (n = 807)	COMP (n = 4035)	IVA (n = 999)	COMP (n = 4932)	IVA (n = 1256)	COMP (n = 6200)	IVA (n = 1727)	COMP (n = 7329)	IVA (n = 1858)	COMP (n = 7316)
<b>Duração da exposição,</b>	0.6*		1.4	--	2.0	--	2.2	--	2.9	--

anos, média										
Idade, anos, n (%)										
0 to 6	17 (2.1)	85 (2.1)	53 (5.3)	212 (4.3)	42 (3.3)	205 (3.3)	195 (11.3)	959 (13.1)	219 (11.8)	1079 (14.7)
6 to <12	162 (20.1)	810 (20.1)	186 (18.6)	983 (19.9)	215 (17.1)	1109 (17.9)	265 (15.3)	1309 (17.9)	289 (15.6)	1212 (16.6)
12 to <18	188 (23.3)	940 (23.3)	221 (22.1)	1073 (21.8)	268 (21.3)	1277 (20.6)	299 (17.3)	1141 (15.6)	294 (15.8)	1058 (14.5)
≥18	440 (54.5)	2200 (54.5)	539 (54.0)	2644 (54.0)	731 (58.2)	3609 (58.2)	968 (56.1)	3920 (53.5)	1056 (56.8)	3967 (54.2)
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	412 (51.1)	2060 (51.1)	512 (51.3)	2536 (51.4)	626 (49.8)	3108 (50.1)	865 (50.1)	3710 (50.6)	916 (49.3)	3707 (50.7)
<b>Genótipo Classe I-III, n (%) †</b>	766 (94.9)	3569 (88.5)	910 (91.1)	4323 (87.7)	1129 (89.9)	5464 (88.1)	1286 (74.5)	5134 (70.1)	1319 (71.0)	4804 (65.7)
<b>Linha de base ‡ ppVEF1, média (DP)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	77.4 (25.0)	79.3 (25.2)
<b>ppVEF1 basal ≥70, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	639 (50.9)	3191 (51.5)	NR	NR	855 (46.0)	3444 (47.1)
<b>ppVEF1 ≥70 no ano de análise¶, n (%)</b>	533 (66.0)	2417 (59.9)	666 (66.7)	2908 (59.0)	807 (64.3)	3602 (58.1)	1033 (59.8)	4083 (55.7)	1111 (59.8)	4084 (55.8)

\*Para 87,9% dos pacientes que foram expostos ao ivacaftor por menos de um ano. † A maioria dos pacientes da coorte do ivacaftor possuía um genótipo de classe III; por causa do algoritmo de correspondência, a maioria dos pacientes da coorte comparadora possuía genótipo de classe I ou II. ‡ Linha de base definida como 2011. ¶ Média dos melhores valores trimestrais disponíveis no ano de avaliação. COMP, coorte comparadora; IVA, ivacaftor; ppVEF1, percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo; NR, não relatado

Os dados do estudo LTSS foram analisados por Bessonova et al. (2018) e Volkova et al. (2019).

**Bessonova 2018 (Estudo LTSS) - Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Bessonova *et al.*, 2018 (BESSONOVA et al., 2018), realizaram um estudo de mundo real com o objetivo de avaliar a segurança de ivacaftor no tratamento de pacientes com FC. Os dados foram



coletados a partir de registros americanos (*US CF Foundation Patient Registry – US CFFPR*) e britânicos (*UK CF Registry – UK CFR*) em até cinco anos após a autorização de comercialização nos respectivos países.

Os indivíduos incluídos na análise foram todos aqueles que constavam nos registros da US CFFPR e da UK CFR em 2014, e a coorte tratada com ivacaftor foi delimitada para pacientes com pelo menos um registro de uso do medicamento no mesmo ano (como início ou continuação de tratamento). Os indivíduos que receberam ivacaftor foram distribuídos na proporção 1:5 com comparadores que não foram tratados com o mesmo, e os grupos foram balanceados de acordo com características demográficas e gravidade da mutação em *CFTR*.

Os desfechos de segurança avaliados foram mortalidade, transplante de órgãos, exacerbação pulmonar (definida como pacientes que precisaram fazer uso de antibiótico intravenoso em casa ou no hospital) e hospitalizações (por qualquer motivo, nos Estados Unidos, e apenas para a terapia intravenosa, no Reino Unido). Outros desfechos incluíram complicações decorrentes da FC (diabetes relacionada à FC [DRFC], depressão e complicações hepatobiliares, pulmonares, gastrintestinais e ósseas/articulares) e a presença de microrganismos pulmonares específicos. A função pulmonar também foi avaliada.

A análise contou com 1.256 pacientes tratados com ivacaftor e 6.200 comparadores do registro americano, e 411 indivíduos tratados com ivacaftor e 2.069 comparadores do registro britânico. A duração média de exposição do grupo ivacaftor foi de 2,0 anos nos Estados Unidos e 1,3 ano no Reino Unido.

Em relação ao balanceamento para gravidade da mutação, houve representação equilibrada entre os grupos ivacaftor e comparadores para indivíduos com genótipos mais graves (classes I-III) e outros genótipos (classes IV-VI ou desconhecido). Devido à natureza da indicação de ivacaftor e ao algoritmo de balanceamento, a maioria dos pacientes de genótipo grave (classe I-III) apresentou o genótipo de classe III (Estados Unidos: 81,2%; Reino Unido: 93,4%) *versus* classe I ou II (Estados Unidos: 87,6%; Reino Unido: 94,0%) na maioria dos comparadores. Na coorte americana, 74,4% (n=1.256) dos indivíduos apresentaram pelo menos uma cópia da mutação G551D, enquanto o mesmo foi observado para todos os 411 pacientes da coorte britânica.

Em ambos os registros, em 2014, uma proporção significativamente maior de indivíduos tratados com ivacaftor apresentou função pulmonar superior (ppVEF  $\geq$  90) em relação aos

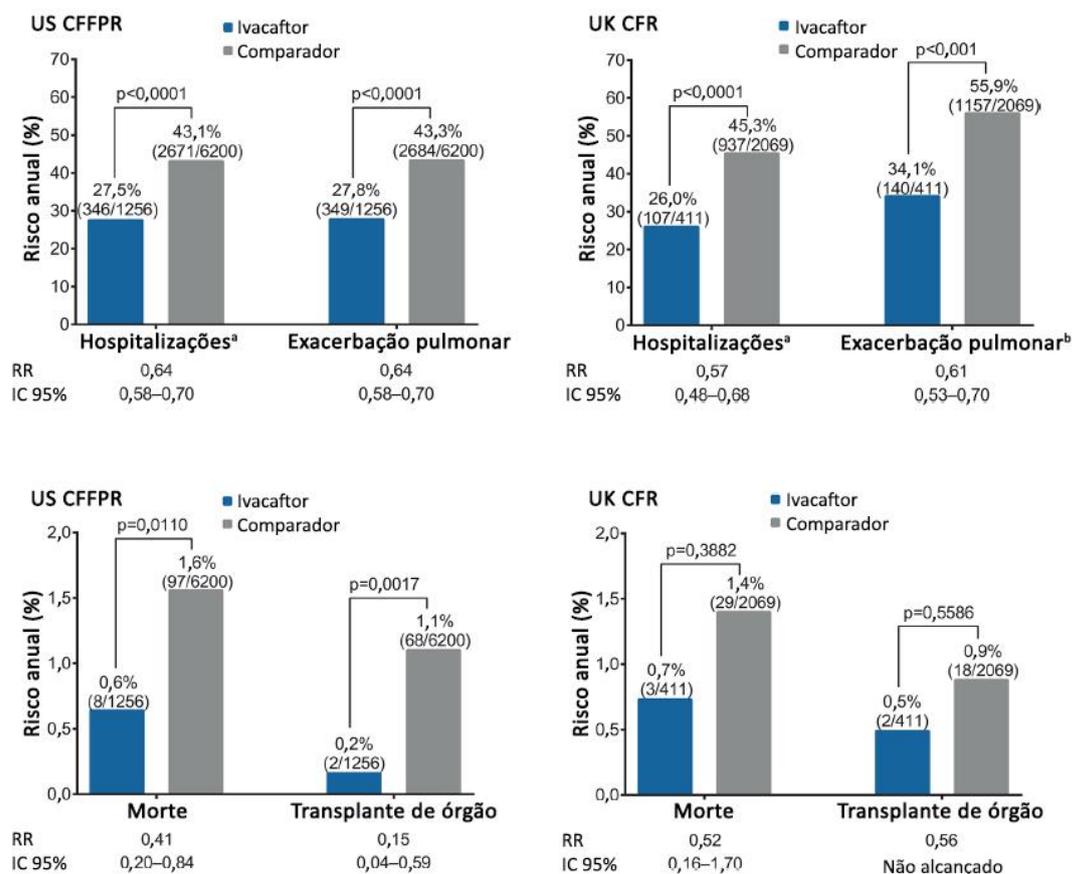
comparadores, sendo que no *baseline* de ambos os registros os grupos eram semelhantes entre si para função pulmonar, risco de exacerbação pulmonar ou hospitalização.

Nenhum desfecho clínico foi desfavorável ao uso de ivacaftor, e não foram observados novos sinais de segurança. Além disso, os grupos tratados com ivacaftor foram constantemente associados a melhoras significativas em diversos desfechos em relação aos comparadores.

Os riscos anuais de hospitalização foram de 27,5% no grupo ivacaftor e 43,1% no grupo comparador (risco relativo [RR]: 0,64; IC 95%: 0,58 a 0,70;  $p < 0,0001$ ) da coorte americana, e de 26,0% e 45,3% para os respectivos grupos da coorte britânica (RR: 0,57; IC 95%: 0,48 a 0,68;  $p < 0,0001$ ). Os riscos anuais de exacerbação pulmonar na coorte americana foram de 27,8% no grupo ivacaftor *versus* 43,3% no grupo comparador (RR: 0,64; IC 95%: 0,58 a 0,70;  $p < 0,0001$ ), e de 31,1% no grupo ivacaftor *versus* 55,9% no grupo comparador (RR: 0,61; IC 95%: 0,53 a 0,70) da coorte britânica (Figura 11). Os riscos de hospitalização ou exarcebação pulmonar também foram favoráveis ao uso de ivacaftor nas coortes dos dois países quando estratificadas pela idade ou função pulmonar.

A coorte americana tratada com ivacaftor apresentou risco anual de morte significativamente menor que o grupo comparador (0,6% *versus* 1,6%, respectivamente; RR: 0,41; IC 95%: 0,20 a 0,84;  $p = 0,0110$ ). A causa de morte mais comum no grupo ivacaftor foi respiratória/cardiorrespiratória (n=6, de 8 pacientes que evoluíram para o óbito), consistente com a distribuição de causas de morte na população geral com FC. Houve redução não significativa do risco anual de morte na coorte britânica (0,7% *versus* 1,4% nos respectivos grupos; RR: 0,52; IC 95%: 0,16 a 1,70;  $p = 0,3882$ ) e a causa de morte foi respiratória/cardiorrespiratória para todos os pacientes do grupo ivacaftor que evoluíram para o óbito (n=3) (Figura 11).

O risco anual de transplante de órgão também foi significativamente favorável ao uso de ivacaftor em relação ao grupo comparador na coorte americana (0,2% *versus* 1,1%, respectivamente; RR: 0,15; IC 95%: 0,04 a 0,59;  $p = 0,0017$ ), com diferença não significativa entre os grupos da coorte britânica (0,5% *versus* 0,9%, respectivamente; RR: 0,56; IC 95%: não relatado;  $p = 0,5586$ ) (Figura 11).



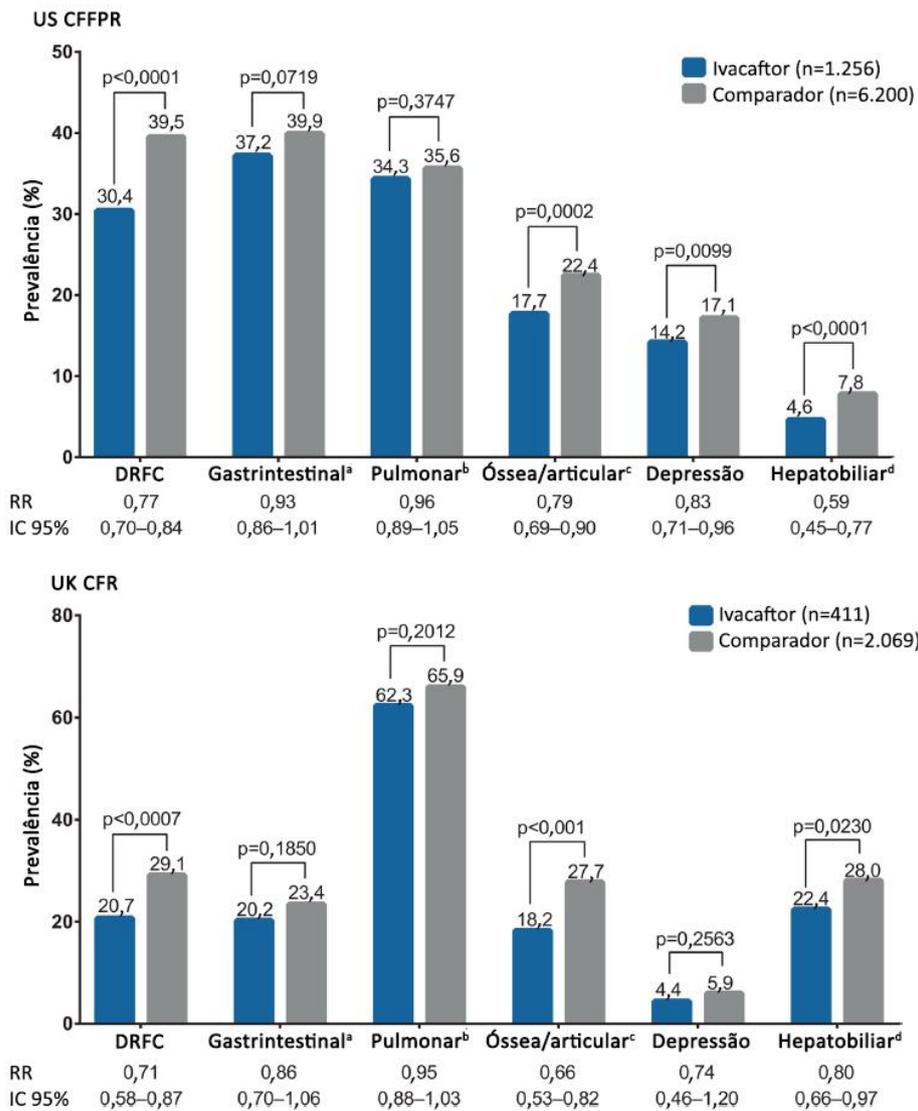
**Figura 11. Risco anual de hospitalizações, exacerbação pulmonar, morte ou transplante de órgão entre as coortes americana (US CFFPR) e britânica (UK CFR). Adaptado de Bessonova, 2018. (BESSONOVA et al., 2018)**

<sup>a</sup> Estados Unidos: hospitalizações por qualquer motivo; Reino Unido: hospitalizações devido à exacerbação pulmonar.  
<sup>b</sup> No Reino Unido, pacientes com exacerbação pulmonar foram definidos como aqueles que necessitaram utilizar antibióticos em casa ou no hospital.  
 US CFFPR: *United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*; UK CFR: *United Kingdom Cystic Fibrosis Registry*;  
 RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

Os autores ainda promoveram uma análise de registros anteriores à disponibilização do ivacaftor, visando identificar diferenças genéticas entre os grupos que pudessem estar associadas aos desfechos posteriormente analisados. No entanto, não houve diferença entre pacientes com pelo menos uma cópia da mutação G551D em comparação a indivíduos homocigotos para a mutação *F508del* em termos de mortalidade ou realização de transplante.

As complicações associadas à FC foram menos frequentes nos grupos tratados com ivacaftor em relação aos comparadores nas coortes dos dois países, como mostra a Figura 12. Foi observado

redução significativa favorável ao ivacaftor para DRFC ( $p < 0,0001$ ) e complicações ósseas/articulares ( $p = 0,0002$ ), hepatobiliares ( $p < 0,0001$ ) e depressão ( $p = 0,0099$ ) na coorte americana, e para DRFC ( $p < 0,0007$ ) e complicações ósseas/articulares ( $p < 0,001$ ) e hepatobiliares ( $p = 0,0230$ ) na coorte britânica.



**Figura 12. Complicações associadas à fibrose cística nas coortes americana (US CFFPR) e britânica (UK CFR). Bessonova, 2018. (BESSONOVA et al., 2018)**

<sup>a</sup> Inclui síndrome da obstrução intestinal distal, colonopatia fibrosante/estenose do cólon, refluxo gastroesofágico, sangramento gastrintestinal (não relacionado a varizes) com hospitalização, úlcera péptica e prolapso retal.

<sup>b</sup> Inclui aspergilose broncopulmonar alérgica, asma, maciça e pneumotórax com necessidade de intubação.

<sup>c</sup> Inclui artrite/artropatia, fratura óssea, osteopenia e osteoporose.

<sup>d</sup> A US CFFPR inclui pedra na vesícula, pedra na vesícula com necessidade de cirurgia/procedimento, cirrose, complicações provenientes de cirrose (varizes gástricas ou esofágicas, sangramento gastrointestinal, esplenomegalia, hiperesplenismo e ascite), doença de fígado não-cirrótica, esteatose hepática e outras doenças de fígado; a UK CFR também inclui anormalidade de enzimas hepáticas.

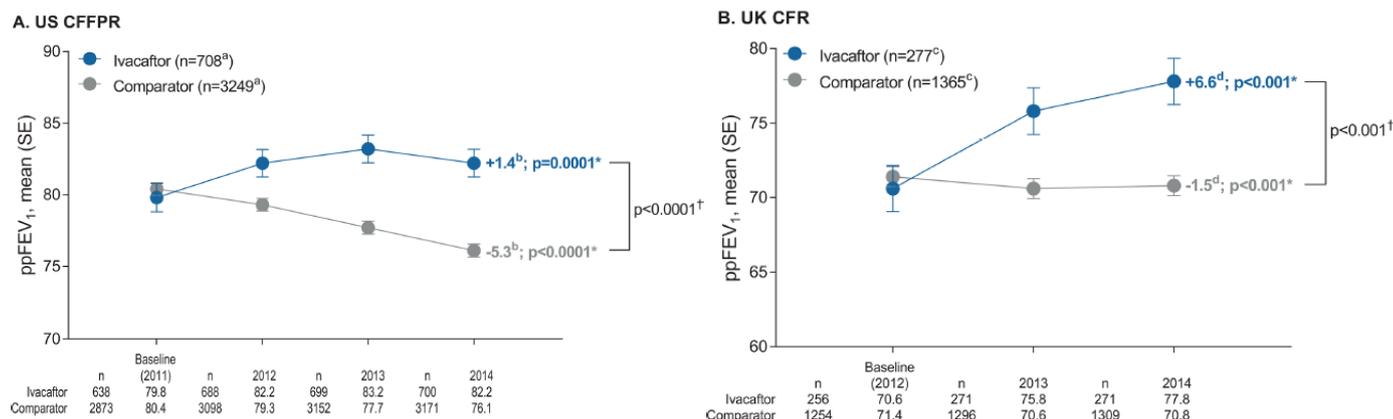
US CFFPR: *United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*; UK CFR: *United Kingdom Cystic Fibrosis Registry*; DRFC: diabetes relacionada à fibrose cística; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

A prevalência de microrganismos pulmonares também foi menor nos grupos tratados com ivacaftor em ambas as coortes, com diferenças significativas na coorte americana em relação aos comparadores ( $p < 0,0001$ ) para a prevalência de *Staphylococcus aureus* (incluindo as cepas resistentes à meticilina), *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus* spp. Ainda na coorte americana, também houve redução significativa favorável ao ivacaftor ( $p < 0,005$ ) para a prevalência de *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* e *Alcaligenes (Achromobacter) xylosoxidans*. Na coorte inglesa, houve redução significativa da prevalência de *P. aeruginosa* ( $p = 0,0014$ ) e *Aspergillus* spp ( $p < 0,001$ ) no grupo ivacaftor.

Foi observado melhora significativa na função pulmonar das coortes de ambos os países. Na coorte americana, houve aumento de 1,4 pontos percentuais na ppVEF de pacientes tratados com ivacaftor, ao passo que houve redução significativa de 5,3 pontos percentuais nos comparadores ( $p < 0,0001$  entre os grupos). Na coorte inglesa, pacientes do grupo ivacaftor apresentaram aumento significativo de 6,6 pontos percentuais na ppVEF, enquanto o grupo comparador sofreu redução significativa de 1,5 pontos percentuais ( $p < 0,001$  entre os grupos).

Nos EUA, uma análise da função pulmonar foi realizada em 708 pacientes que iniciaram o ivacaftor em 2012 e não tinham registro de transplante de órgãos contra 3249 pacientes não tratados correspondentes. Como resultado da análise, a média de ppVEF1 aumentou 1,4 pontos percentuais nos pacientes tratados com ivacaftor e diminuiu 5,3 pontos percentuais nos comparadores do ano base (2011) a 2014, conforme mostrado na (Figura 13A).

A mesma análise foi feita no Reino Unido, incluindo 277 pacientes que iniciaram a terapia com ivacaftor em 2013 e não tinham registro de transplante de órgãos, contra 1365 comparadores. Como resultado da análise, a média de ppVEF1 aumentou 6,6 pontos percentuais nos pacientes tratados com ivacaftor e diminuiu 1,5 pontos percentuais nos comparadores do ano base (2012) a 2014, conforme mostrado na (Figura 13B).



**Figura 13. Resumo das alterações da função pulmonar ao longo do tempo em pacientes com ivacaftor e comparador, (A) US CFFPR e (B) UK CFR.**

\* Dentro do grupo; † Entre grupos. a Inclui todos os pacientes acompanhados de 2011 a 2014 (independentemente da disponibilidade dos valores de ppVEF1 em um determinado ano de análise). b Cálculos da mudança em relação à linha de base realizada em pacientes com valores de ppVEF1 não ausentes em 2011 e 2014 (n = 636 para o ivacaftor; n = 2854 para o comparador). c Inclui todos os pacientes seguidos de 2012 a 2014. d Cálculos da mudança da linha de base realizada em pacientes com valores de ppVEF1 não ausentes em 2012 e 2014 (n = 250 para ivacaftor; n = 1211 para comparador). CFFPR, Registro de Paciente da Fundação de Fibrose Cística; CFR, Registro de Fibrose Cística; ppVEF1, por cento previsto VEF1.

O estudo mostrou que o ivacaftor foi eficaz no tratamento de pacientes com FC positivo para mutação no CFTR, e nenhum novo sinal de segurança foi identificado. Os autores observaram ainda que essa era a maior análise de pacientes com FC tratados com ivacaftor até então e, como não havia critérios de exclusão, os resultados descritos podem ser considerados relevantes para uma ampla população de pacientes afetados pela doença e positivos para mutações na CFTR.

### **Volkova 2019 (Estudo LTSS) - Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries**

Volkova et al., 2019 (VOLKOVA et al., 2019) desenvolveram uma avaliação longitudinal dos padrões de função pulmonar, estado nutricional, exacerbações pulmonares (EPx) e hospitalizações, diabetes relacionado à FC (CFRD) e *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes tratados e não tratado com ivacaftor sobre dados de registros de pacientes existentes nos EUA (US Cystic Fibrosis Foundation, CFFPR) e UK (UK Cystic Fibrosis Registry, CFR). O objetivo do

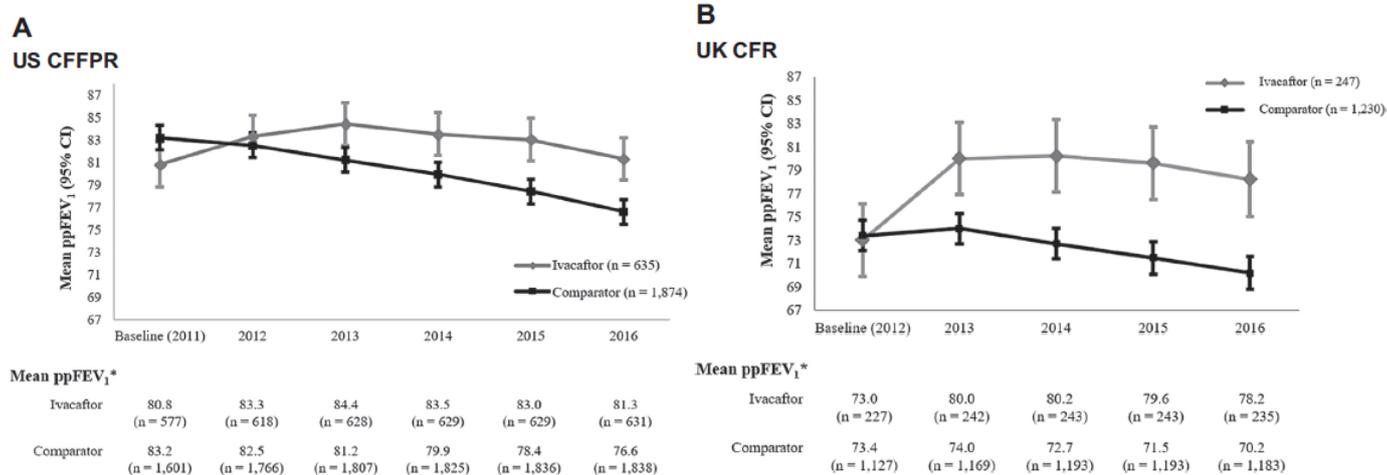


estudo de segurança observacional a longo prazo foi avaliar a progressão da doença da FC em pacientes tratados com ivacaftor em um ambiente real por até 5 anos

A coorte dos EUA incluiu 635 pacientes tratados com ivacaftor e 1.874 comparadores, seguidos por 5 anos a partir do ano 1 de disponibilidade no mercado (2012-2016). A coorte de estudo do Reino Unido incluiu 274 pacientes tratados com ivacaftor e 1.230 comparadores, seguidos por 5 anos a partir do ano 1 de disponibilidade no mercado (2012-2016).

Os desfechos avaliados indicam progressão da doença: percentual do volume expiratório forçado previsto em 1 s (ppVEF1), índice de massa corporal (IMC), EPx (definido como episódios que requerem uso de antibióticos intravenosos em casa ou no hospital), hospitalizações (EUA, por qualquer motivo; Reino Unido, apenas para antibioticoterapia intravenosa), status da CFRD (presente ou ausente, conforme registrado nos registros) e presença do patógeno bacteriano clinicamente importante *P. aeruginosa* (EUA,  $\geq 1$  cultura de escarro positiva em um período de 12 meses; Reino Unido, presença de  $\geq 3$  culturas positivas em um período de 12 meses).

Da mesma forma, nos EUA e no Reino Unido, os pacientes sob ivacaftor demonstraram melhor função pulmonar preservada versus comparadores, como mostra a Figura 14. Em média, entre pacientes nos EUA com medidas não ausentes, o ppVEF1 diminuiu 0,7 pontos percentuais (IC95%: -1,6, 0,2) em pacientes tratados com ivacaftor em comparação com 8,3 pontos percentuais (IC 95%: -9,0, -7,7) nos comparadores. Nos resultados do Reino Unido foram semelhantes, o ppVEF1 melhorou 4,9 pontos percentuais (IC 95%: 3,30, 6,56) em pacientes tratados com ivacaftor e diminuiu 4,3 pontos percentuais (IC 95%: -5,06, -3,44) nos comparadores (Figura 14).



**Figura 14. Função pulmonar ao longo do tempo em (A) pacientes nos EUA e (B) pacientes no Reino Unido**

Nas análises dos EUA, entre os pacientes com medidas de IMC disponíveis em 2011 e 2016, o IMC médio aumentou 2,4 kg/m<sup>2</sup> na coorte do ivacaftor e 1,6 kg/m<sup>2</sup> na coorte comparadora. No Reino Unido, os resultados foram consistentes em comparação com os resultados dos EUA e mostraram melhores medidas de IMC na coorte de ivacaftor (Tabela 21).

**Tabela 14. Características do paciente nas coortes de segurança LTSS (pacientes do Reino Unido)**

	US CFFPR		UK CFR	
	Ivacaftor (n = 635)	Comparador (n = 1874)	Ivacaftor (n = 247)	Comparador (n = 1230)
<b>Baseline (2011)</b>				
<b>n<sup>a</sup></b>	610	1768	246	1208
<b>Média</b>	20,3	20,0	20,6	20,5
<b>(95% CI)</b>	(20,0; 20,6)	(19,8; 20,2)	(20,1; 21,1)	(20,3; 20,7)
<b>2016</b>				
<b>n<sup>a</sup></b>	633	1871	244	1222
<b>Média</b>	22,7	21,6	22,4	21,4
<b>(95% CI)</b>	(22,4; 23,0)	(21,4; 21,8)	(21,9; 22,9)	(21,2; 21,7)
<b>Mudança em 2016 da linha de base</b>				
<b>n<sup>b</sup></b>	608	1766	243	1200
<b>Média</b>	+2,4	+1,6	+1,9	+0,9
<b>(95% CI)</b>	(2,1; 2,6)	(1,5; 1,7)	(1,6; 2,1)	(0,8; 1,0)

a Nenhum valor faltante em 1 ano de análise.

b Nenhum valor faltante entre baselin e 2016

Sobre EPx, hospitalização, prevalência de CFRD e prevalência de *Pseudomonas aeruginosa*, os pacientes tratados com ivacaftor tiveram melhores resultados em relação à coorte não tratada, como mostra a Figura 19, Figura 16, Figura 17 e Figura 18.

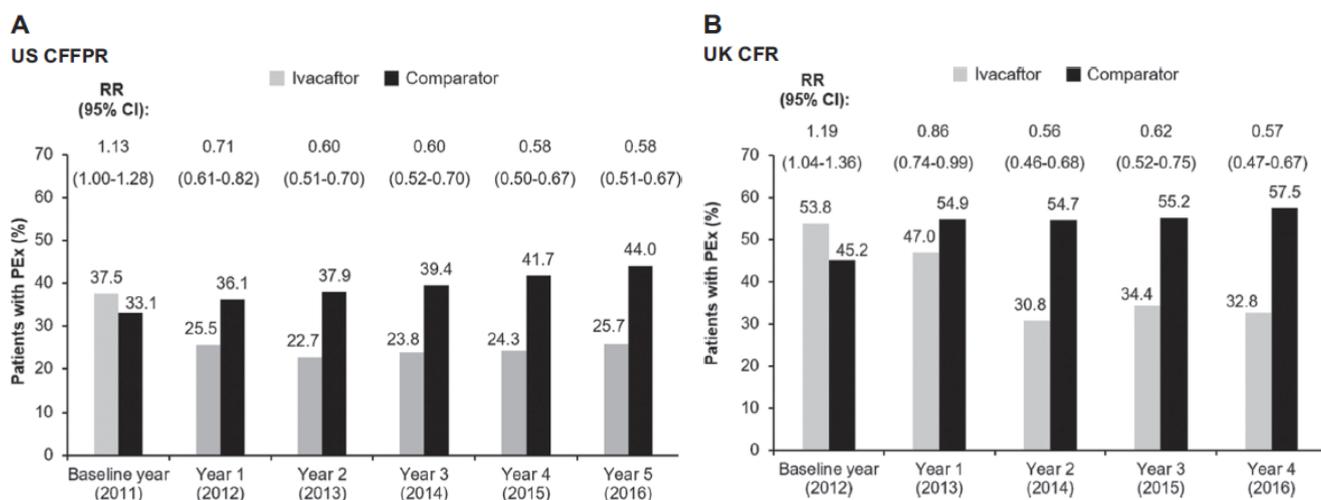


Figura 15. Proporção de pacientes com EPx ao longo do tempo em (A) pacientes nos EUA e (B) pacientes no Reino Unido

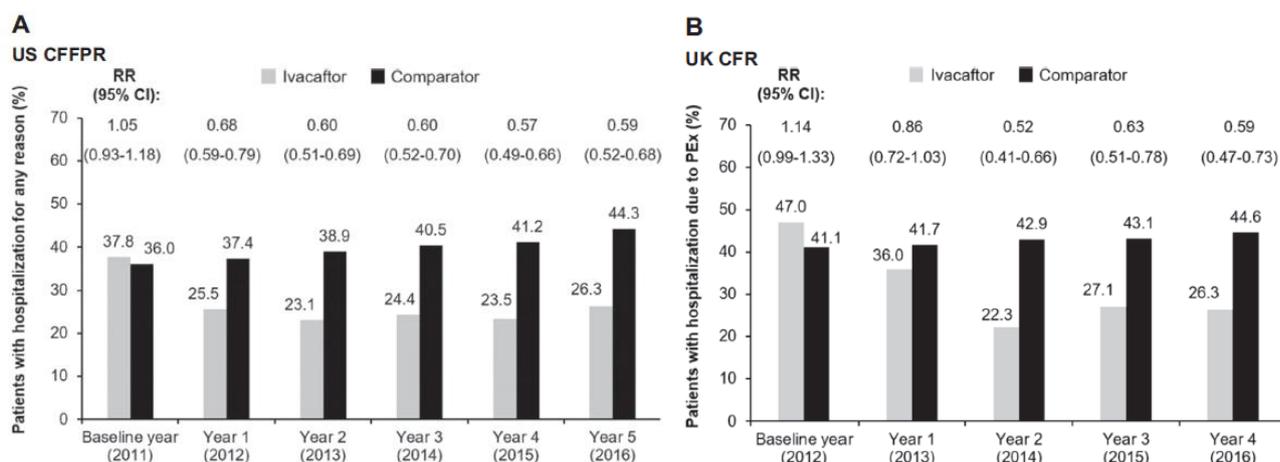
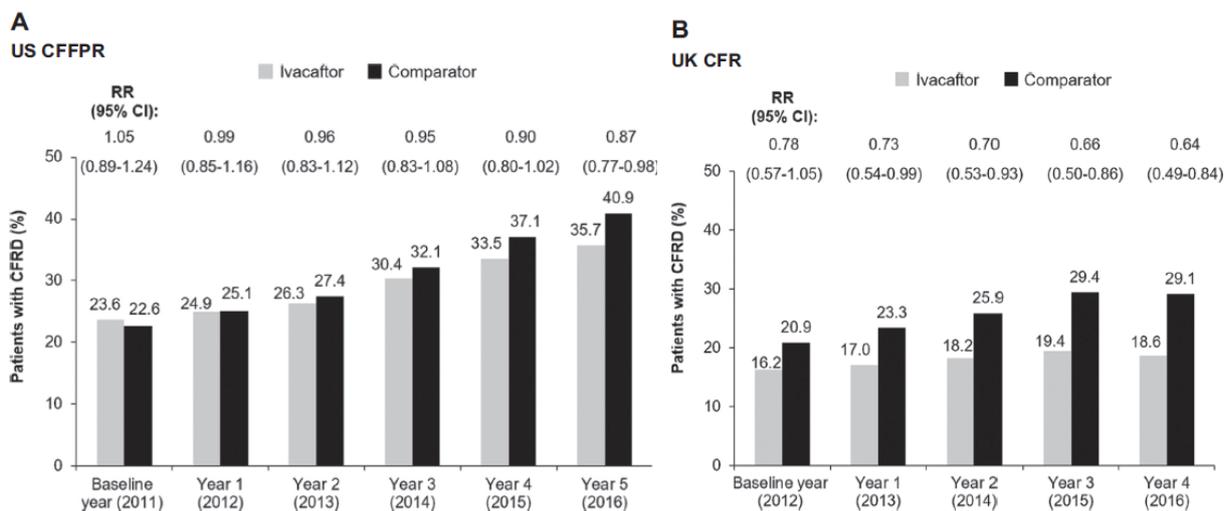
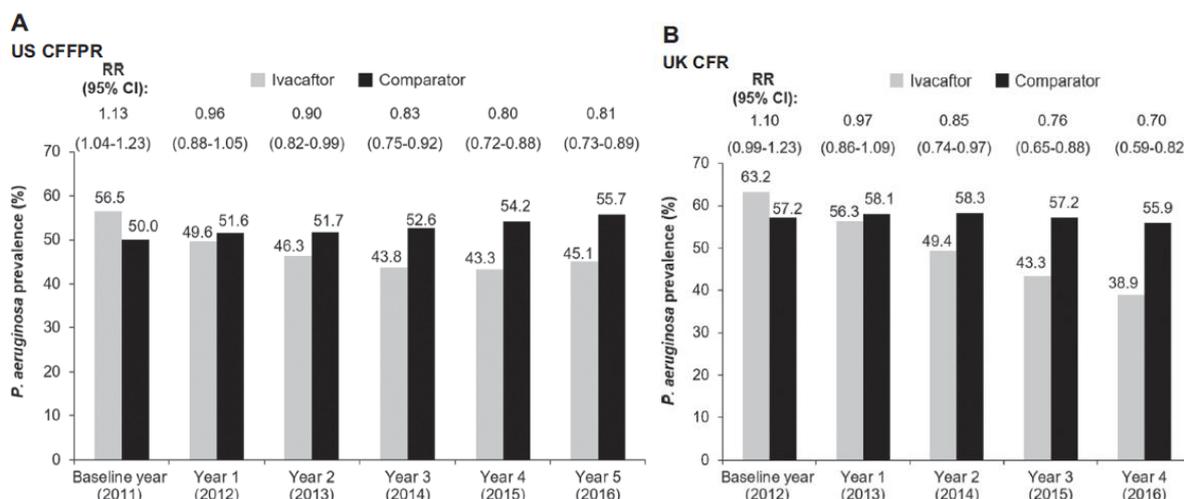


Figura 16. Proporção de pacientes com hospitalizações ao longo do tempo. (A) Para pacientes nos EUA, são apresentadas internações por qualquer motivo. (B) Para pacientes do Reino Unido, são mostradas hospitalizações por EPx



**Figura 17. Prevalência de CFRD ao longo do tempo em (A) pacientes nos EUA e (B) pacientes no Reino Unido.**



**Figura 18. Prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* ao longo do tempo em (A) pacientes nos EUA e (B) pacientes no Reino Unido**

O estudo observacional de Volkova et al., 2019 (VOLKOVA et al., 2019) é a maior análise longitudinal de pacientes tratados com ivacaftor em um cenário de mundo real. Ele mostrou o benefício do ivacaftor em resultados relevantes em pacientes tratados por até 5 anos em relação aos pacientes comparadores não tratados. Os resultados reforçam as evidências de que o potenciador de CFTR ivacaftor modifica o curso da doença em pacientes com FC.

**Kirwan 2018 - Longitudinal trends in real-world outcomes after initiation of ivacaftor: A cohort study from the cystic fibrosis registry of Ireland**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Por meio da captação de registro de dados de pacientes com FC da Irlanda, Kirwan *et al.*, 2018 (KIRWAN *et al.*, 2019), desenvolveram um estudo de mundo real com objetivo de avaliar os resultados do uso de ivacaftor em pacientes com FC a partir de 6 anos de idade, com mutação

Este estudo de coorte utilizou dados longitudinais do *CF Registry of Ireland* (CFRI) entre 2010 e 2017. O CFRI é um banco de dados centralizado de dados coletados retrospectivamente em 94,5% de pessoas com FC que frequentam 11 centros especializados de FC e mais 6 clínicas de FC na Irlanda.

Tendências longitudinais foram examinadas usando um modelo de regressão linear misto em 80 pacientes com FC tratados com ivacaftor, com idades compreendidas entre 6 e 56 anos, inscritos no registro de FC da Irlanda. Os pacientes para serem incluídos no estudo precisavam apresentar no registro dados pré e pós-início do tratamento com ivacaftor por pelo menos 36 meses. Os efeitos do tratamento com ivacaftor no ppVEF1, IMC, hospitalização por exacerbação pulmonar e uso oral ou intravenoso de antibiótico foram avaliados.

Nos 36 meses após o início do ivacaftor, a ppVEF1 melhorou em 2,26% ao ano (IC 95%: 0,2 a 4,3) para os pacientes com idade <12 anos, manteve-se inalterado para os menores de 12-18 anos (IC 95%: 1,9 a 2,9) e diminuiu em adultos (acima de 18 anos) em 1,74% ao ano (IC 95%: -3,1 a -0,4). IMC em adultos aumentou 0,28 kg/m<sup>2</sup> por ano (IC 95%: 0,03 a 0,5) e não houve alteração significativa no escore z do IMC em crianças (IC 95%: -0,01 a 0,1). No ano após o início do ivacaftor, o tratamento com antibiótico IV e oral reduziu em 46% (IC 95%: -62,5% a -23,3%) e 49% (IC 95%: -61,1% a -32,1%), respectivamente. Ainda, não houve redução significativa nos dados de hospitalização. A redução estimada nas hospitalizações foi de 33%, com média variando de 0,38 a 0,25 hospitalizações por paciente, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (IC 95%: -59,2% a 9,7%).



O estudo concluiu que os resultados clínicos melhoraram, promovendo uma redução da utilização de recursos de saúde após o início do ivacaftor no tratamento de pacientes com FC a partir de 6 anos de idade.

### **Ronan 2017 - CORK Study in Cystic Fibrosis: Sustained Improvements in Ultra-Low-Dose Chest CT Scores After CFTR Modulation With Ivacaftor**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Ronan *et al.*, 2017 (RONAN *et al.*, 2018), conduziram um estudo observacional, prospectivo com o objetivo de avaliar o impacto da modulação da *CFTR* em múltiplas modalidades da avaliação de pacientes. Para isto, foram incluídos pacientes com FC com idade  $\geq 6$  anos e com pelo menos uma cópia da mutação de *G551D*. Estes pacientes eram atendidos no centro de FC da cidade de Cork, Irlanda, e iniciaram o tratamento com ivacaftor após março de 2013. O período de seguimento foi de 12 meses.

Foram realizados testes de espirometria, teste do suor e teste de caminhada com carga progressiva modificado. Amostras de sangue foram coletadas para detecção de marcadores de inflamação (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  e PCR). Os pacientes também foram submetidos a tomografia computadorizada torácica de baixa dose, e o escarro dos pacientes adultos foi coletado. Os pacientes com idade maior que 14 anos responderam ao questionário de qualidade de vida CFQ-R completo. Cuidadores de pacientes com idade de 4-16 anos responderam ao CRQ-R do cuidador.

Ao todo, foram incluídos no estudo 33 pacientes: 20 adultos e 13 pacientes pediátricos. Após início do tratamento, os pacientes mostraram aumento médio de 10,3% do ppVEF1 ( $p < 0,001$  em relação ao período pré-tratamento) e redução média de 52 mmol/L na concentração de cloreto no suor ( $p < 0,001$  em relação ao período pré-tratamento). Após um ano de tratamento, observou-se que 83% dos pacientes tratados com ivacaftor tinham concentração de cloreto no suor inferior a 60 mmol/L, valor considerado para o diagnóstico de FC.

Foi observada uma redução de 76% nas exacerbações pulmonares que necessitavam de tratamento com antibiótico intravenoso, no primeiro ano de tratamento em comparação com

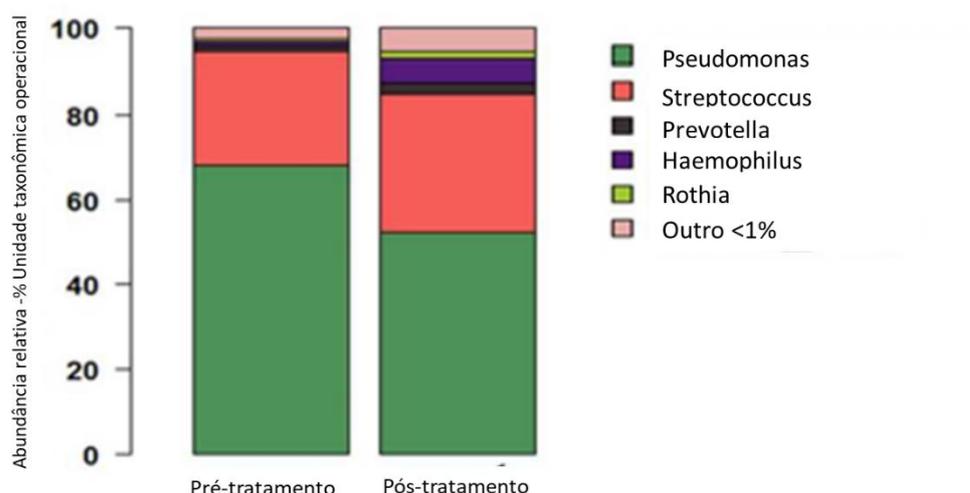
os últimos 12 meses pré-terapia. A redução no número médio de exacerbações por paciente foi de 0,88 a 0,21 ( $p=0,006$ ).

Após tratamento com ivacaftor, os pacientes apresentaram aumento significativo no teste de caminhada com carga progressiva modificado (média de 109 metros;  $p=0,001$  em relação ao período pré-tratamento) e no IMC (média 1,2 kg/m<sup>2</sup>;  $p<0,001$ ).

O domínio respiratório do questionário CFQ-R aumentou em média 17,5 pontos ( $p<0,001$ ) para os pacientes adultos e 8,8 pontos ( $p=0,08$ ) para os cuidadores que responderam ao instrumento.

Dezoito pacientes realizaram tomografia computadorizada torácica de baixa dose antes do uso de ivacaftor e nos meses 3, 6 e 12 de tratamento. Este grupo específico apresentou aumento médio de 12% do VEF1 (% do previsto) ( $p<0,01$  em relação ao período pré-tratamento), redução média de 58 mmol/L na concentração de cloreto no suor ( $p<0,01$ ) e aumento médio no IMC de 1,6 kg/m<sup>2</sup>. A análise de variância com medidas repetidas mostrou reduções significativas no escore Bhalla total ( $p<0,01$ ), no espessamento peribrônquico ( $p=0,035$ ) e na extensão da obstrução do muco ( $p<0,01$ ).

A análise da composição da comunidade microbiana das vias aéreas foi realizada em um subgrupo de pacientes que forneceram amostras escarro antes e depois do tratamento (N=14). Cinco microrganismos foram identificados em >1% da amostra tanto no pré quanto no pós tratamento. Foi observada uma redução de 30% na proporção relativa de *Pseudomonas* spp. na comunidade após o tratamento. Por outro lado, houve um aumento na proporção relativa de 19% a 80% de *Streptococcus* spp., *Rothia* spp., *Haemophilus* spp., e *Prevotella* spp. no pós-tratamento (Figura 19).



**Figura 19. Abundância relativa no pré e pós tratamento. Ronan, 2017. (RONAN et al., 2018)**

Foi observada uma redução significativa de  $\log_{10}$  IL-6 ( $p<0,01$ ),  $\log_{10}$  IL-8 ( $p<0,01$ ),  $\log_{10}$  IL-10 ( $p<0,01$ ),  $\log_{10}$  IL-1 $\beta$  ( $p<0,01$ ) e  $\log_{10}$  proteína C-reativa ( $p=0,015$ ) sérico quando os períodos pré e pós tratamento foram comparados. Entretanto, não houve redução estatisticamente significativa do  $\log_{10}$  TNF- $\alpha$  no mesmo período ( $p=0,06$ ).

Os autores concluíram que o ivacaftor é capaz de mostrar melhora em diversos parâmetros clínicos e de imagem, em marcadores inflamatórios presentes no sangue e no microbioma pulmonar.

**Rowe 2014 (Estudo GOAL) - *Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis***

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Rowe *et al.*, 2014 (ROWE et al., 2014), desenvolveram um estudo de coorte longitudinal, com o objetivo de avaliar o uso de ivacaftor após aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

De acordo com os critérios de inclusão, foram selecionados apenas pacientes com FC, idade  $\geq 6$  anos, com mutação G551D e nenhuma exposição prévia ao ivacaftor. O estudo foi realizado entre fevereiro e junho de 2012, com um total de 153 pacientes alocados. Desses pacientes, 151

tiveram a prescrição de ivacaftor. Adicionalmente, 133 (88%) pacientes completaram o estudo de seis meses de acompanhamento.

Os desfechos incluíram as medidas do peso corporal, espirometria, concentração de cloreto no suor e os resultados relatados pelos pacientes nos seguintes instrumentos: CFQ-R, *Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary* e *Sino-Nasal Outcome Test-20*.

Em relação aos desfechos avaliados, foi observada melhora na função pulmonar em relação ao *baseline*, com ppVEF1 aumentando de 82,6 (DP: 25,6) para 90,1 (DP: 25,0) em seis meses (média da variação: 6,7; IC 95%: -4,9 a 8,5; p=0,001), assim como observado no peso corporal (média da variação: 2,5 kg; IC 95%: 1,9 a 3,1; p=0,001) e no IMC, que aumentou 0,8 kg/m<sup>2</sup> (IC 95%: 0,6 a 1,0; p=0,001) no mesmo período de tempo.

Em relação aos níveis de cloreto no suor, foi observado que após o tratamento com ivacaftor houve uma diminuição, em relação ao *baseline*, de 102,9 (DP: 13,8) mmol/l para 55,2 mmol/l (DP: 23,6) e esse valor foi mantido durante seis meses (média da variação: 253,8; IC 95%: 257,7 a 249,9; p=0,001).

Ao analisar a qualidade de vida dos pacientes, foi observado uma melhora em todos os domínios avaliados, incluindo domínio respiratório do CFQ-R (7,4; IC 95%: 4,1 a 10,7; p=0,001), no escore *Cystic Fibrosis Respiratory Symptom severity* (29,0; IC 95%: 211,6 a 26,4; p=0,001), e no *Sino-Nasal Outcome Test-20* (20,24; IC 95%: 20,35 a 20,13; p=0,001).

Os autores concluíram que o uso de ivacaftor gerou uma melhora clínica e fisiológica significativa em uma grande população de pacientes com FC.

#### **Heltshe 2015 (Estudo GOAL) - *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

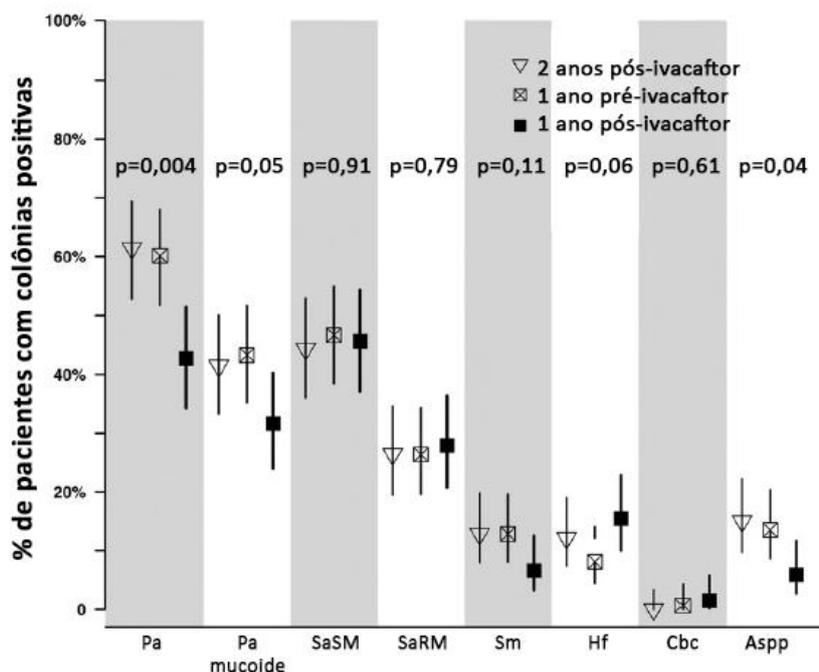
Heltshe *et al.*, 2015 (HELTSHE *et al.*, 2015), realizaram uma análise sobre um estudo observacional de coorte realizado nos Estados Unidos com o objetivo de investigar a correlação de alterações promovidas pelo uso de ivacaftor sobre patógenos respiratórios associados à FC com as características do *baseline* e a resposta clínica observada nos pacientes.

O estudo GOAL, sobre o qual a análise foi realizada, foi um estudo longitudinal observacional com duração de um ano que incluiu pacientes com  $\geq 6$  anos de idade positivos para pelo menos uma mutação G5551D em *CFTR*. Os resultados do estudo indicaram uma diminuição da colônia de *P. aeruginosa* após o início do tratamento com ivacaftor.

Nesta análise, os dados anteriores e posteriores ao tratamento com ivacaftor foram utilizados para caracterização das colônias respiratórias, incluindo o número de colônias positivas para os patógenos *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* mucoide, *Staphylococcus aureus* susceptíveis ou resistentes à meticilina, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, complexo *Burkholderia cepacia* e *Aspergillus* spp. As categorias da infecção por *P. aeruginosa* foram definidas durante intervalos anuais, de acordo com o critério modificado de Leed: livre de infecção (sem colônias positivas), infecção intermitente ( $\leq 50\%$  de colônias positivas) ou infecção persistente ( $> 50\%$  de colônias positivas). Devido a estas classificações serem dependentes do número de colônias observadas, uma análise de sensibilidade foi realizada no conjunto de participantes com  $\geq 3$  colônias em cada ano. Os desfechos clínicos considerados foram ppVEF1, IMC, teste de concentração de cloreto no suor, taxas de hospitalização e de exacerbação pulmonar.

Dos 153 participantes do estudo, dois não receberam ivacaftor e, portanto, não foram incluídos nas análises. O acompanhamento mediano foi de 12,5 meses após o início do tratamento com ivacaftor. Entre os 148 dos 151 participantes (98%) com colônias respiratórias no ano anterior ao início do tratamento, 40% ( $n=59/148$ ) apresentaram infecção persistente, 20% ( $n=30/148$ ) apresentaram infecção intermitente e 40% ( $n=59/148$ ) estavam livres de infecção. Os pacientes com infecções persistentes eram mais velhos, tinham VEF1 menor e maiores taxas de hospitalização no *baseline*.

A prevalência de *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* mucoide e *Aspergillus* spp. obtidas nas colônias de dois anos antes e um ano após o início do tratamento foi reduzida significativamente com o uso de ivacaftor, enquanto não foram observadas modificações significativas em relação aos outros patógenos considerados. Adicionalmente, 27% ( $n=15/55$ ) dos participantes que tinham colônias positivas para *P. aeruginosa* mucoide antes do início do tratamento não apresentaram positividade para esta colônia após um ano de uso de ivacaftor. Não houve diferenças significativas entre as prevalências das colônias entre um e dois anos de tratamento.



**Figura 20. Prevalência de patógenos comuns associados à FC antes e depois do tratamento com ivacaftor. Heltshe, 2015. (HELTSHE et al., 2015)**

Os valores de p são relativos à prevalência comparativa de cada patógeno entre o ano anterior e o ano posterior. As linhas verticais representam intervalos de confiança de 95% para os valores de prevalência.

Pa: *P. aeruginosa*; SaSM: *S. aureus* susceptível à meticilina; SaRM: *S. aureus* resistente à meticilina; Sm: *S. maltophilia*; Hf: *H. influenzae*; Cbc: complexo *B. cepacia*; Aspp: *Aspergillus* spp.

Após um ano de uso de ivacaftor, houve variação significativa na distribuição das categorias de infecção por *P. aeruginosa* ( $p < 0,001$ ): 27% ( $n = 36/134$ ) tiveram rebaixamento da categoria (redução do número de colônias positivas); 5% ( $n = 7/134$ ) apresentaram elevação da categoria (aumento do número de colônias positivas); e 68% ( $n = 91/134$ ) não tiveram alteração na categoria de infecção. Vinte e um dos trinta pacientes com infecções intermitentes (70%) se tornaram livres de infecção após o tratamento, enquanto o mesmo foi observado em 10% ( $n = 5/48$ ) dos participantes com infecções persistentes ( $p < 0,001$ ). Não houve variação significativa das categorias de infecção sem uso de ivacaftor em amostras controle. Entre os 118 participantes com  $\geq 3$  colônias antes e após o tratamento, foi observada redução significativa na distribuição da frequência de colônias positivas para *P. aeruginosa* ( $p = 0,014$ ).

Um maior VEF1 foi a única característica no *baseline* que foi associada à redução da frequência de colônias de *P. aeruginosa* após o uso de ivacaftor (92,5 versus 81,3% previstos;  $p=0,024$ ), além da categoria da infecção no *baseline*.

No geral, para a coorte inteira analisada, houve melhoras significativas na ppVEF1 (variação média: 5,7%; IC 95%: 3,8 a 7,5;  $p<0,001$ ), IMC ( $1,0 \text{ kg/m}^2$ ; 0,76 a 1,24;  $p<0,001$ ), taxa de hospitalização (-0,45 admissões/paciente/ano; -0,60 a -0,30;  $p<0,001$ ) e exacerbações pulmonares/paciente/ano (-0,57; -0,78 a -0,36;  $p<0,001$ ) após um ano de tratamento com ivacaftor. Embora tenham sido observadas diferenças em idade, VEF1 no *baseline* e taxa de hospitalização de acordo com a categoria de infecção por *P. aeruginosa* no ano anterior ao tratamento, a redução da frequência de colônias positivas com ivacaftor não foi significativamente associada com melhoras em VEF1, IMC ou taxas de hospitalização ou exacerbação pulmonar.

O estudo concluiu que o uso de ivacaftor foi associado às reduções na prevalência de patógenos associados à FC em um ano de tratamento, embora não tenha havido associação entre as melhoras observadas em desfechos clínicos com a variação na frequência de colônias de *P. aeruginosa* positivas.

#### **O'Connor 2016 (Estudo GOAL) - *The effects of ivacaftor on CF fatty acid metabolism: An analysis from the GOAL study***

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

O'Connor *et al.*, 2016 (O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016), avaliaram as amostras do estudo GOAL, um estudo observacional, prospectivo, com o objetivo de identificar se o uso de ivacaftor é capaz de melhorar o metabolismo dos ácidos graxos em indivíduos com FC e mutação G551D.

O estudo GOAL incluiu pacientes com idade de  $\geq 6$  anos, com diagnóstico confirmado de FC e com pelo menos uma mutação G551D-*CFTR* que iniciaram tratamento com ivacaftor. Em cada uma das quatro visitas do estudo (*baseline*, mês 1, mês 3 e mês 6), foram coletadas amostras biológicas (sangue, urina e escarro), além de medidas clínicas como espirometria. Após a análise primária do estudo, as amostras biológicas foram armazenadas e depois, disponibilizadas para outros pesquisadores.

Os autores requisitaram amostras de plasma e urina de 40 indivíduos do estudo GOAL para medir o efeito do ivacaftor no metabolismo de ácidos graxos e no seu efeito *downstream* nos metabólitos inflamatórios. Foram requisitadas 20 amostras de pacientes com menos de 18 anos (pacientes pediátricos) e 20 amostras de pacientes com idade  $\geq 18$  anos (pacientes adultos). Além disso, as amostras requisitadas deveriam ser dos participantes que apresentaram maiores reduções na concentração de cloreto no suor, indicando um marcador de boa resposta ao ivacaftor.

A análise foi focada na variação no perfil de ácidos graxos plasmático assim como em variações na prostaglandina E, medida como PGE-M, seu metabólito urinário. As amostras foram avaliadas no *baseline* e no mês 6 de forma a fornecer o maior período de tempo para o potencial impacto do ivacaftor no metabolismo dos ácidos graxos.

Os níveis de PGE-M urinário foram significativamente menores após o tratamento com ivacaftor ( $p < 0,001$ ). Ao todo, 29/40 pacientes mostraram redução do PGE-M urinário. Oito pacientes que apresentavam níveis maiores de PGE-M no *baseline* ( $>44\text{ng/mg}$  creatinina), tiveram maior redução associada ao ivacaftor (mediana de  $47\text{ng/mg}$  creatinina) nestes níveis. Os resultados destes pacientes não impactaram no efeito do ivacaftor nos níveis de PGE-M, uma vez que após análise de sensibilidade excluindo este grupo, a redução de PGE-M associada ao ivacaftor se manteve estatisticamente significativa. Quando comparados pacientes adultos e pediátricos, os últimos apresentaram maiores valores de PGE-M no *baseline*, mostrando também maior redução deste metabólito com o tratamento com ivacaftor.

Foram mensurados 20 tipos diferentes de ácidos graxos no plasma para cada participante nos períodos pré-tratamento e após seis meses de tratamento com ivacaftor. Quando analisado por percentual molar, os seguintes ácidos graxos apresentaram redução significativa após tratamento com ivacaftor: ácido palmítico (16:1;  $p=0,02$ ), ácido *mead* (20:3;  $p=0,006$ ), ácido aracdônico (20:4;  $p=0,04$ ), e ácido docosapentaenóico (22:5;  $p=0,004$ ). O ácido eicosadienóico (20:2) apresentou uma diferença pequena, mas estatisticamente significativa, entre os períodos analisados (pré tratamento: 0,12; IQR= 0,1,-0,15; pós tratamento: 0,14; IQR=0,11- 0,17;  $p=0,004$ ). A significância estatística foi perdida quando os ácidos graxos foram analisados pelos valores absolutos ( $\mu\text{M/L}$ ).

A análise de ácidos graxos por grupos de idade foi realizada para aqueles ácidos graxos de interesse clínico e para os que apresentaram variação estatisticamente significativa na coorte

total. Nos adultos, o ácido palmitoleico (16:1) estava elevado no *baseline*, e após tratamento com ivacaftor, apresentou redução significativa. Entretanto esta redução só foi significativa para a análise por percentual molar.

Os pacientes pediátricos apresentaram maiores níveis de ácido linoleico em comparação com os adultos no *baseline*, mas esta diferença só foi significativa na análise por percentual molar. O grupo pediátrico também apresentou reduções estatisticamente significativas para ácido eicosadienóico, ácido *mead* e ácido docosapentaenóico.

As variações nos níveis de ácidos graxos foram comparadas a parâmetros clínicos e uma fraca correlação positiva foi encontrada entre a variação de VEF1 (% do previsto) e a variação dos níveis de ácido aracdônico após tratamento com ivacaftor na coorte total ( $r=0,47$  [0,18 a 0,69];  $p<0,01$ ). Entretanto nenhuma outra correção entre as variações dos níveis de ácidos graxos e ppVEF1 e IMC foram observadas.

Os autores concluíram que apesar do ivacaftor não mostrar melhora robusta no perfil de ácidos graxos plasmáticos, foi observada uma redução significativa do metabólito de prostaglandina E na urina, o que pode sinalizar um potencial biomarcador para FC. Adicionalmente, as diferenças dos perfis de ácido graxo entre as idades podem ser explicadas por fatores clínicos como a dieta.

### **McCormick 2019 - Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

McCormick *et al.*, 2019 (MCCORMICK *et al.*, 2019), desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto de ivacaftor na qualidade de vida de pacientes com FC.

Os pacientes incluídos no estudo são do estudo GOAL. (HELTSHE *et al.*, 2015) Esse estudo incluiu pacientes com FC a partir de 6 anos de idade com CF e pelo menos uma mutação *G551D*.

Como parte do estudo, os pacientes completaram o *20-item Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-20) no *baseline*. Os pacientes também responderam o questionário nos meses 1, 3 e 6 após o início do tratamento com ivacaftor. O questionário foi dividido em 4 subconjuntos (subconjuntos rinológico, facial/auditivo, do sono e psicológico). As primeiras 10 questões representam

sintomas, e estes foram subdivididos em sintomas rinológicos, sintomas nasais (necessidade de assoar o nariz, espirrar, drenagem pós-nasal e secreção nasal espessa) e sintomas auditivos/faciais (*ear fullness*, tonturas, dor de ouvido e dor facial/pressão). As segundas 10 questões representam medidas de qualidade de vida, e estas foram ainda subdivididas em função do sono (dificuldade em adormecer, acordar à noite e insônia) e funcionamento psicológico (fadiga, produtividade reduzida, concentração reduzida, frustração/inquietação/irritabilidade, tristeza, constrangimento). Os escores médios dos 4 subconjuntos foram então analisados. Os escores do *baseline* foram comparados com os dos meses 1, 3 e 6.

Dos 153 indivíduos, 129 (84%) completaram todos os questionários. O impacto de sintomas típicos da doença no *baseline* foi baixo (75% com pontuação <1) e grau de melhora (isto é, escores reduzidos) foi maior com maiores escores iniciais.

O escore SNOT-20 diminuiu, refletindo melhoria, em todos os intervalos de acompanhamento (1 mês: [variação média ± desvio padrão]  $-0,25 \pm 0,53$ ,  $p < 0,01$ ; 3 meses:  $-0,29 \pm 0,58$ ,  $p < 0,01$ ; 6 meses:  $-0,21 \pm 0,58$ ,  $p = 0,02$ ), mas a redução foi menor do que a diferença mínima clinicamente importante pré-especificada (0,8 em um período de 6 meses)).

Houve uma melhora (redução) significativa nos meses 1, 3 e 6 no subconjunto de sintomas rinológicos do SNOT-20 (1 mês:  $-0,24$ ,  $p < 0,01$ ; 3 meses:  $-0,34$ ,  $p < 0,01$ ; 6 meses:  $-0,25$ ,  $p < 0,01$ ) e no subconjunto de sintomas psicológicos do SNOT-20 (1 mês:  $-0,25$ ,  $p < 0,01$ ; 3 meses:  $-0,32$ ,  $p < 0,01$ ; 6 meses:  $-0,26$ ,  $p < 0,01$ ). Ainda, uma melhora significativa também foi vista no subconjunto de avaliação do sono do SNOT-20 nos meses 1 e 3 (1 mês:  $-0,35$ ,  $p < 0,01$ ; 3 meses:  $-0,32$ ,  $p < 0,01$ ; 6 meses:  $-0,18$ ,  $p = 0,07$ ). Não houve melhora no domínio facial/auditivo em nenhum ponto de tempo.

O estudo concluiu que o uso de ivacaftor melhora a qualidade de vida nos domínios de rinologia, psicológico e do sono em pacientes com FC a partir de 6 anos, com pelo menos uma mutação *G551D*.

## Dryden 2016 - The impact of 12 months treatment with ivacaftor on Scottish paediatric patients with cystic fibrosis with the G551D mutation: A review

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Dryden *et al.*, 2018 (DRYDEN *et al.*, 2018), realizaram um estudo retrospectivo de mundo real com o objetivo de avaliar o impacto do uso de ivacaftor durante 12 meses por pacientes pediátricos escoceses com FC e positivos para a mutação G551D em *CFTR*.

Foram identificados 27 pacientes pediátricos em 11 clínicas de tratamento escocesas. Um paciente foi excluído da análise por não-conformidade com o tratamento devido a histórico de problemas mentais. Das 26 crianças incluídas, 22 iniciaram o tratamento com ivacaftor entre janeiro e março de 2013, enquanto o restante teve o tratamento iniciado após atingir a idade mínima de 6 anos, conforme o protocolo do estudo.

A duração média do tratamento com ivacaftor foi de 17,0 meses (intervalo de 12 a 22 meses). Todos os pacientes apresentaram pelo menos uma cópia da mutação da mutação G551D. O segundo gene foi *F508del* em 73% dos indivíduos, e um paciente foi homocigoto para *G551D*.

Todas as três crianças que apresentaram sobrepeso no *baseline* mantiveram-se com sobrepeso na análise final. Dos pacientes com peso normal no *baseline*, três adquiriram sobrepeso. O teste de cloreto no suor foi realizado em 18 pacientes no *baseline* e durante o tratamento, mantendo-se >60 mmol/L (intervalo diagnóstico para FC) em cinco participantes (28%). O aumento médio do VEF1 e IMC neste grupo foi de 4,2% e 1,52 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

O paciente homocigoto para a mutação G551D apresentou ppVEF1 de 98,1% e IMC de 15,7 kg/m<sup>2</sup> no *baseline*, os quais mantiveram-se inalterados após um ano de tratamento. No entanto, houve redução de 106 mmol/L para 13 mmol/L de cloreto no suor, o que representou a medida mais baixa do grupo.

Considerando todos os pacientes (n=26), foi observada melhora significativa (p<0,001) em relação ao *baseline* na variação média do VEF1, peso, IMC e cloreto no suor, a última tendo sido avaliada em 18 participantes. Também houve melhora significativa no Z escore médio da altura dos indivíduos (p=0,009) (Tabela 15).

**Tabela 15. Comparação entre as medidas de interesse antes e depois do tratamento com ivacaftor. Adaptado de Dryden, 2016. (DRYDEN et al., 2018)**

	Média (intervalo), n=26			
	Baseline	12 meses	Variação média	p
<b>VEF1, %</b>	85,1 (28,4 a 107,5)	92,2 (45,1 a 108,2)	7,1	<0,001
<b>Peso, kg</b>	32,2 (17,8 a 65,0)	39,0 (19,7 a 86,1)	6,8	<0,001
Escore Z	0,03 (-1,9 a 2,0)	0,48 (-1,8 a 2,2)	0,45	
<b>Altura, Escore Z</b>	-0,11 (-2,0 a 2,1)	0,14 (-1,7 a 2,1)	0,25	=0,009
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	17,2 (13,5 a 23,8)	18,7 (13,5 a 26,5)	1,5	<0,001
Escore Z	0,15 (-1,5 a 2,2)	0,57 (-1,7 a 2,3)	0,42	
<b>Cloreto no suor, mmol/L*</b>	112,1 (90,5 a 148,0)	47,6 (13,0 a 73,0)	-64,5	<0,001

\* n=18.

VEF1: volume de expiração forçada.

Dos cinco pacientes que recebiam antibióticos intravenosos no *baseline*, um interrompeu o uso e dois tiveram a frequência de administração reduzida. Houve redução do número de ciclos de antibióticos orais necessários para tratar exacerbações pulmonares leves em sete indivíduos (27%), e redução da dose de reposição de enzimas pancreáticas, também em sete participantes (27%).

Os possíveis EAs incluíram cefaleias transitórias (n=1), edema transitório unilateral na orelha (n=1) e cataratas não visualmente significativas sem causa clara, detectadas de dois a três meses de tratamento com ivacaftor em dois dos 12 pacientes que realizaram exames oftalmológicos. Não foi possível identificar se estes dois pacientes desenvolveram a catarata não visualmente significativa antes ou durante o tratamento. A função hepática foi monitorada regularmente e não foram observadas alterações significativas.

O estudo concluiu que, em curto prazo, o uso de ivacaftor em pacientes com FC positivos para mutação G551D em *CFTR* foi eficaz e seguro. Foram observadas melhoras significativas no VEF1, IMC e redução de cloreto no suor após um ano de tratamento, bem como redução da necessidade de terapia antibiótica e redução das doses de reposição de enzimas pancreáticas.

**Grasemann 2015 - Effect of ivacaftor therapy on exhaled nitric oxide in patients with cystic fibrosis**

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Grasemann *et al.*, 2015 (GRASEMANN *et al.*, 2015), conduziram um estudo observacional para avaliar o efeito do tratamento de ivacaftor sobre o óxido nítrico fracionado exalado em pacientes com FC, positivos para mutação em *CFTR*.<sup>4</sup>

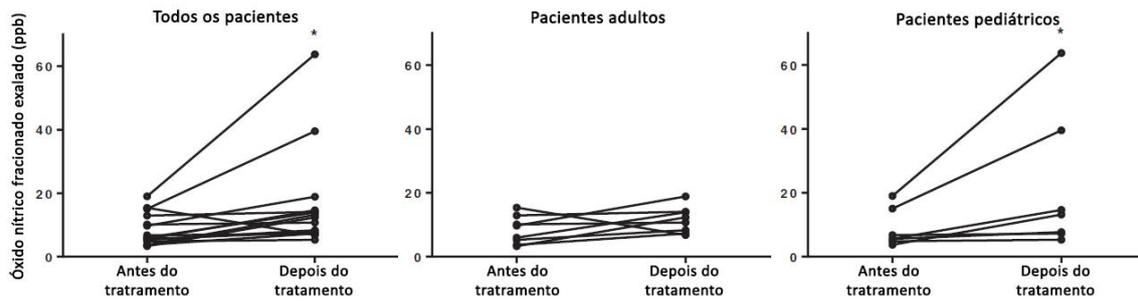
Indivíduos de dois centros médicos canadenses foram selecionados. Exames padrões de função pulmonar, teste do suor e de óxido nítrico fracionado exalado foram realizados antes e depois de quatro semanas de tratamento com ivacaftor.

Quinze participantes tratados com ivacaftor foram selecionados (8 pacientes adultos e 7 pediátricos). Houve melhora significativa nos pacientes tratados com ivacaftor em relação ao *baseline* para CVF ( $p=0,0003$ ), VEF ( $p=0,0001$ ) e FEF ( $p=0,002$ ). Quando estratificados de acordo com a idade, as alterações na função pulmonar foram significativas para os pacientes adultos, mas não para os pacientes pediátricos, possivelmente devido ao tamanho pequeno da amostra e melhor função pulmonar entre os indivíduos adultos no *baseline*.

Foi observado aumento significativo de óxido nítrico fracionado exalado na população geral de pacientes tratados com ivacaftor ( $p<0,05$ ). Além disso, embora somente um paciente tratado com ivacaftor não tenha apresentado aumento do óxido nítrico fracionado exalado, a alteração foi mais pronunciada entre pacientes pediátricos ( $p<0,05$ ) do que em participantes adultos ( $p$ =não significativo) (Figura 21). A concentração mediana de cloreto no suor foi reduzida de 86 para 37 mEq/L ( $p=0,0001$ ), independentemente da idade.

---

<sup>4</sup> O estudo também promoveu uma comparação indireta do uso de ivacaftor em pacientes com fibrose cística, positivos para mutação em *CFTR*, com o tratamento com dornase alfa e solução hipertônica a partir de dados da literatura. Estes resultados não foram incluídos na descrição do estudo por não estarem de acordo com a PICO.



**Figura 21. Aumento do óxido nítrico fracionado exalado na população geral e em pacientes estratificados conforme a idade. Grasmann, 2015. (GRASEMANN et al., 2015)**

Os símbolos e a ligação entre eles representam a quantidade de óxido nítrico fracionado exalado (ppb) de cada indivíduo antes e depois do tratamento de quatro semanas com ivacaftor para todos os pacientes (n=15), em pacientes adultos (n=8) e pediátricos (n=7).

\*:  $p < 0,05$ ; Ppb: partes por bilhão.

Os autores concluíram que o tratamento com ivacaftor resultou em aumento significativo de óxido nítrico fracionado exalado em pacientes com FC e mutação em *CFTR*, bem como melhora na função pulmonar e redução de cloreto no suor.

**Hebestreit 2013 - *Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation***

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Hebestreit *et al.*, 2013 (HEBESTREIT et al., 2013), realizaram um estudo retrospectivo com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do uso de ivacaftor em pacientes com FC, valores de ppVEF1 < 40% e mutação em pelo menos um dos alelos G551D do gene *CFTR*.

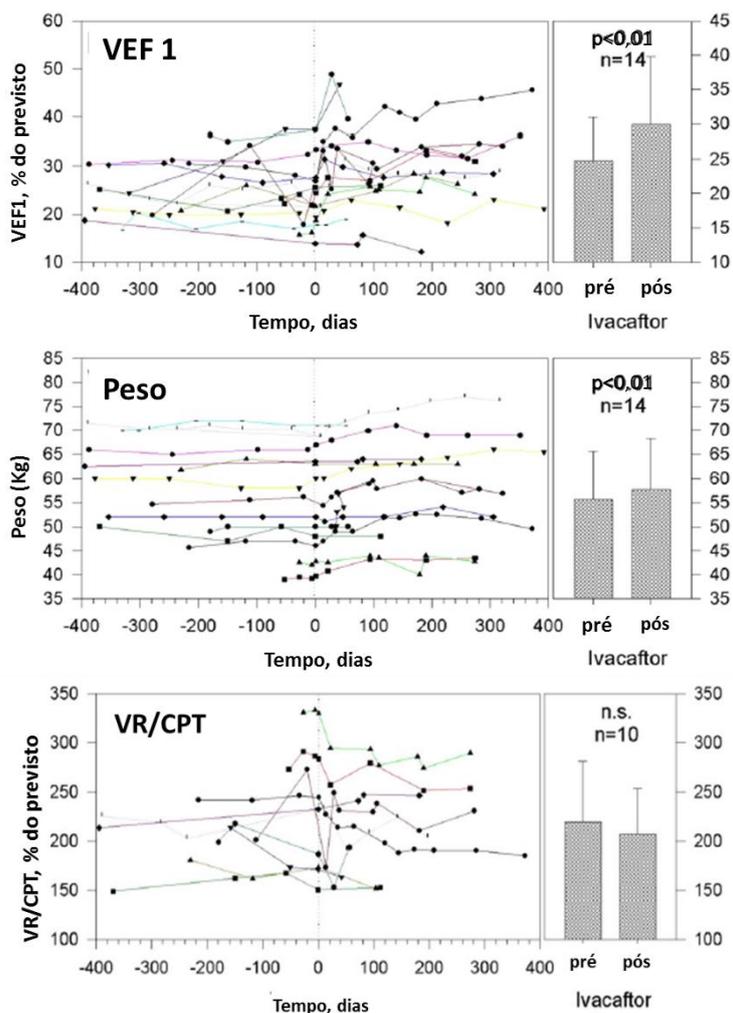
A pesquisa foi realizada em centros médicos de FC na Alemanha, no período de setembro de 2012 a abril de 2013, onde foram selecionados 14 pacientes tratados com ivacaftor. Dentre estes, foi observada descontinuação no tratamento de cinco pacientes, sendo morte, ausência de efeitos no tratamento, exacerbação pulmonar, gravidez e perda de seguimento os principais motivos de descontinuação. Os demais pacientes permaneceram em terapia regular com ivacaftor até abril de 2013, com média de tempo de acompanhamento de 235 dias (42 a 395 dias).



Os desfechos foram informações antropométricas, medidas da função pulmonar, análise química do sangue, histórico de exacerbações e EAs.

Em relação às medidas de ppVEF1 (Figura 22), foram observadas variações em ppVEF1, peso corporal e volume residual/capacidade pulmonar total (VR/CPT) nos 14 pacientes após o início do tratamento com ivacaftor (dia 0), sendo observado um aumento maior que 5% do previsto em 5 dos 14 pacientes, com um aumento significativo em relação ao *baseline* no último dia de tratamento com ivacaftor [ $5,2 \pm 5,6$  (% do previsto); mediana: 3,9; variação: -4,1 a 16,8 (% do previsto),  $p=0,005$ ].

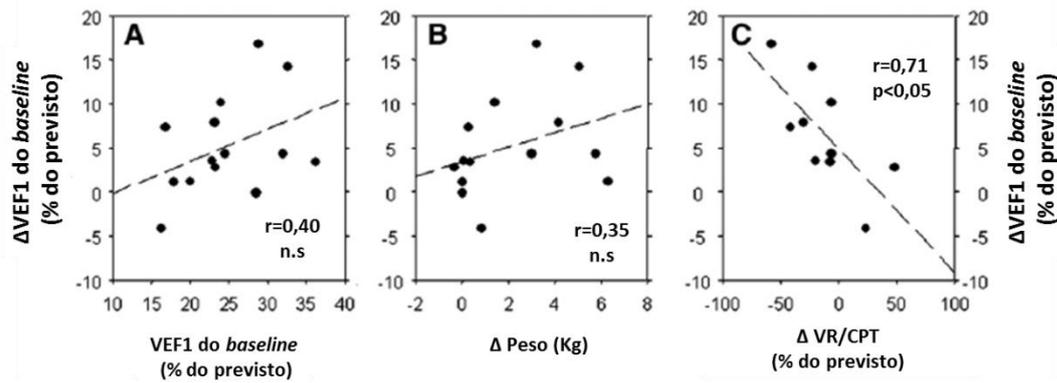
Adicionalmente, a média relativa da variação em ppVEF1 foi de  $19,7 \pm 22,1$  (mediana: 14,3; variação: -25,2 a 58,3%). O peso corporal aumentou mais que 1 kg em 7 de 14 pacientes (média:  $2,1 \pm 2,4$  kg; mediana: 1,1; variação: -0,3 a 6,3 kg;  $p=0,005$ ). A razão VR/CPT foi apenas disponível em 10 pacientes, nestes VR/CPT diminuiu [ $12,2 \pm 30,7$  (% do previsto)], porém não foi estatisticamente significativo.



**Figura 22. Variação em ppVEF1, peso corporal e VR/CPT, em 14 dias após o início do tratamento com ivacaftor (dia 0). Hebestreit, 2013. (HEBESTREIT et al., 2013)**

ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto); VR/CPT: volume residual/capacidade pulmonar total; Pré: o gráfico do lado direito mostra o valor médio de todas as medições obtidas durante um ano antes do uso de Ivacaftor; Pós: o gráfico do lado esquerdo mostra as últimas medições relacionadas;

A associação entre ppVEF1 e o peso corporal não apresentou significância estatística. No entanto, a redução de VR/CPT associada ao aumento de ppVEF1 foi estatisticamente significativa (Figura 23).



**Figura 23. Variação em ppVEF1 após o início do uso de ivacaftor e suas associações. Hebestreit, 2013. (HEBESTREIT et al., 2013)**

n.s: não significativo; ppVEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto); VR/CPT: volume residual dividido pela capacidade pulmonar total.

A) Não houve associação entre o *baseline* de VEF1 e ΔVEF1. B) Variação no peso corporal não foi significativamente correlacionado com ΔVEF1. C) Diminuição na razão VR/CPT foi significativamente associada ao aumento de VEF1 em 10 pacientes com medições de VR e CPT.

Em relação aos EAs, com o uso de ivacaftor, os eventos relatados foram aumento de secreções brônquicas e nasais (n=3); cefaleia (n=1); dor abdominal (n=1); aumento dos níveis de bilirrubina (n=1) e aumento de AST e ALT (n=1).

Este estudo concluiu que o uso de ivacaftor foi eficaz na melhora de ppVEF1 e peso corporal em pacientes com função pulmonar prejudicada, embora o aumento absoluto em ppVEF1 sendo menor do que relatado em pacientes com função pulmonar melhor preservada.

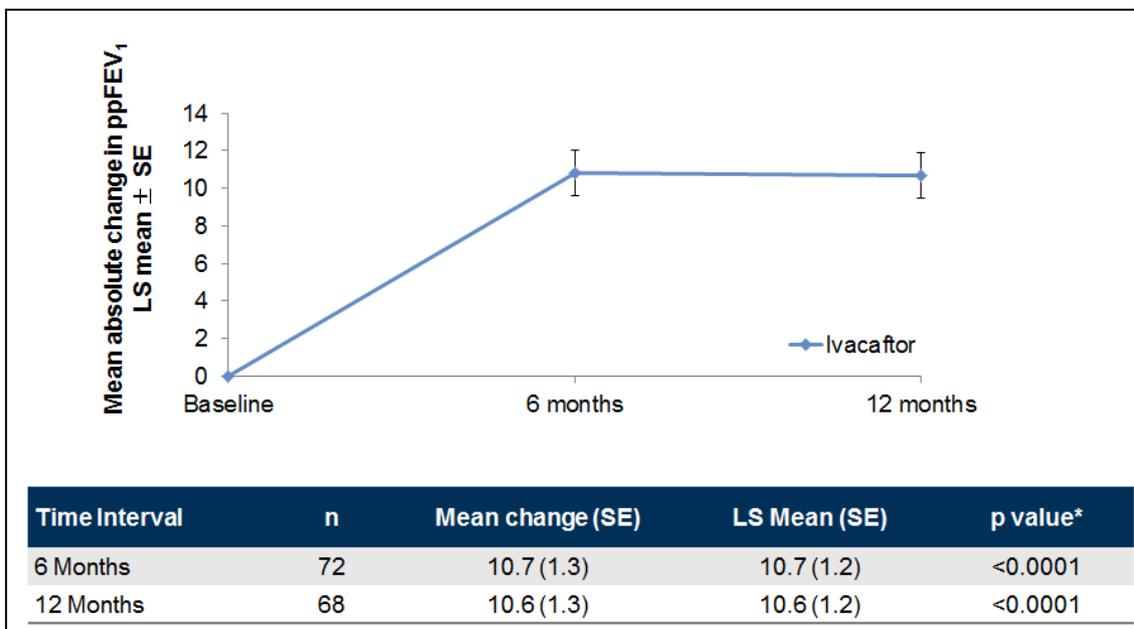
### Estudos observacionais em andamento da Ivacaftor

Além dos estudos mostrados anteriormente, há outros estudos em andamento que merecem destaque.

Castellani et al., (2018) (CASTELLANI et al., 2018) realizaram o VOCAL, um estudo multicêntrico em andamento que visa avaliar a eficácia no mundo real e a utilização de recursos de saúde do ivacaftor em pacientes com FC com idade  $\geq 6$  anos com o seguinte bloqueio de CFTR mutações em pelo menos 1 alelo: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

Cada paciente foi inscrito no estudo por até 48 meses (com coleta prospectiva de dados a cada 3 meses). Além disso, os dados foram coletados retrospectivamente no momento da inscrição, para que cada paciente tenha dados disponíveis durante os 12 meses antes do início do ivacaftor.

O recrutamento foi concluído no momento da primeira análise interina. Setenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo, mas dois não preencheram os critérios de inclusão/exclusão, portanto 73 foram incluídos no conjunto completo de análises. A maioria (78%) já estava recebendo o ivacaftor antes da inscrição no estudo. No momento da primeira análise interina, 43% haviam completado 24 meses de tratamento com ivacaftor. A análise interina do VOCAL mostrou que houve uma melhoria significativa e sustentada da linha de base no ppVEF1 absoluto ao longo de 12 meses de tratamento com ivacaftor (Figura 24).



**Figura 24. Alteração do ppVEF1 ao longo de 12 meses de tratamento com ivacaftor em pacientes com idade  $\geq 6$  anos com pelo menos uma mutação CFTR não-G551D (VOCAL) (CASTELLANI et al., 2018)**

Hubert et al., (2018) (HUBERT, D, FAJAC, I, MUNCK, A, 2018) conduziram o BRIO, um estudo em progresso, observacional e não interventivo de pacientes com idade  $\geq 6$  anos com mutação G551D ou mutações não-G551D que estão recebendo ivacaftor. Trinta e cinco centros de FC na França estão participando do estudo. Tanto os pacientes virgens de ivacaftor ou os que já



fizeram uso recebem o ivacaftor foram elegíveis. Dados prospectivos foram coletados por dois anos após a inscrição. Além disso, os dados foram coletados retrospectivamente no momento da inscrição, para que cada paciente tenha dados disponíveis nos 12 meses anteriores ao início do ivacaftor. Cento e sete pacientes foram incluídos no conjunto completo de análises para a análise interina.

Na primeira análise interina do estudo BRIO (n = 107), houve resultados significativos em EPx, hospitalização, IMC e escore z de IMC em 12 meses de tratamento com ivacaftor (Tabela 16, Tabela 17,

Tabela 18).

**Tabela 16. Eventos de EPx antes e após o início do ivacaftor em pacientes com idade ≥6 anos com mutações G551D e não-G551D (BRIO) (HUBERT, D, FAJAC, I, MUNCK, A, 2018)**

	Pré-ivacaftor (n = 107)	Pós-ivacaftor (n = 107)
<b>Número de eventos</b>	104	54
<b>Taxa de eventos observados por paciente por ano</b>	0,97	0,51
<b>Rate ratio (IC 95%)</b>	0,53 (0,40; 0,69)	

IC, intervalo de confiança

**Tabela 17. Uso de recursos de saúde nos 12 meses antes e após o início do ivacaftor em pacientes com idade ≥6 anos com mutações G551D ou não G551D (BRIO) (HUBERT, D, FAJAC, I, MUNCK, A, 2018)**

	Pré-ivacaftor (n = 107)	Pós-ivacaftor (n = 107)
<b>Hospitalizações por todas as causas, PPY</b>	0,6	0,24
<b>Dias de internação, PPY</b>	5,27	2,46

PPY, por paciente-ano

**Tabela 18. Alterações no IMC e no escore z de IMC ao longo de 12 meses em pacientes com idade  $\geq 6$  anos com a mutação G551D, mutações não-G551D (BRIO) (HUBERT, D, FAJAC, I, MUNCK, A, 2018)**

	Linha de base, média (SE)	Mudança ao longo de 12 meses, média MQ (SE)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21,92 (0,38) (n = 46)	0,99 (0,22); P<0,0001 (n = 43)
<b>Escore Z de IMC</b>	-0,42 (0,14) (n = 53)	0,29 (0,06); P<0,0001 (n = 51)

IMC, índice de massa corporal; MQ média, média de mínimos quadrados; SE, erro padrão

### **ANÁLISES POST HOC**

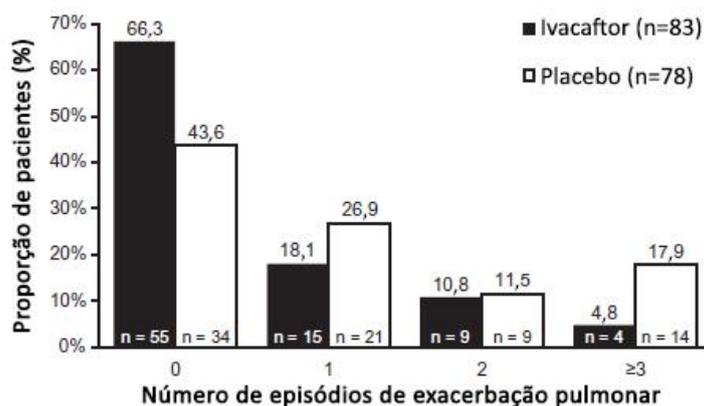
#### **Flume 2017 - *Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor***

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Flume *et al.*, 2018 (FLUME *et al.*, 2018), realizaram uma análise *post hoc* do estudo STRIVE com o objetivo de avaliar a recuperação da função pulmonar após exacerbação de pacientes com FC, positivos para mutação em *CFTR*, tratados com ivacaftor *versus* placebo.

Conforme descrito anteriormente, o STRIVE foi um ensaio clínico randomizado, de fase III que contou com a participação de 161 pacientes (ivacaftor: n=83; placebo: n=78) de  $\geq 12$  anos de idade com FC, positivos para pelo menos uma mutação G551D em *CFTR*, e ppVEF no *baseline* entre 40 e 90. A recuperação da função pulmonar foi definida como um retorno de pelo menos 100% da medida de ppVEF pré-exacerbação.

Uma proporção significativamente menor de pacientes do grupo ivacaftor (33,7%; n=28) apresentou episódios de exacerbação pulmonar em relação ao grupo placebo (56,4%; n=44; p=0,004). Do mesmo modo, uma parcela significativamente menor de participantes do grupo ivacaftor (4,8%; n=4) apresentou três ou mais episódios de exacerbação pulmonar comparado ao grupo placebo (17,9%; n=14; p=0,01) (Figura 25).



**Figura 25. Pacientes que não apresentaram ou que apresentaram exacerbação pulmonar, de acordo com o número de episódios. Flume, 2017. (FLUME et al., 2018)**

Houve redução significativa de 57,4% no grupo ivacaftor *versus* placebo na taxa de exacerbação pulmonar (0,589 *versus* 1,382; RR: 0,426; IC 95%: 0,268 a 0,676;  $p < 0,001$ ), e de 42,7 na taxa de sinais e sintomas sinopulmonares (1,477 *versus* 2,577; IC 95%: 0,423 a 0,776;  $p < 0,001$ ). No geral, tosse foi o sintoma mais frequente, seguida por variação no escarro, mal-estar/fadiga/letargia e aumento na dispneia.

Adicionalmente, houve redução significativa favorável ao tratamento com ivacaftor *versus* placebo no número médio de dias com exacerbação pulmonar por paciente (13,5 *versus* 36,7;  $p < 0,001$ ), na proporção de pacientes com exacerbação pulmonar tratados com antibióticos intravenosos (18,1% *versus* 34,6%;  $p = 0,02$ ) e em pacientes que necessitaram de hospitalização (13,3% *versus* 29,5%;  $p = 0,01$ ). A duração do tratamento com antibióticos intravenosos também foi menor no grupo ivacaftor *versus* placebo ( $p = 0,02$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos para indivíduos com eventos que necessitaram tratamento com hospitalização ( $p = 0,19$ ).

Não houve diferença significativa entre os grupos para a recuperação da função pulmonar nas comparações em longo prazo (ivacaftor: 46,4% *versus* placebo: 47,7%) ou curto prazo (ivacaftor: 57,1% *versus* placebo: 53,7%).

O estudo concluiu que, apesar da recuperação pulmonar ter sido similar entre os grupos de pacientes com FC positivos para mutação G551D em *CFTR*, o tratamento com ivacaftor resultou

em benefícios significativos em termos de redução de episódios de exacerbação pulmonar quando comparado ao grupo placebo.

### **Stalvey 2017 - *Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor***

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Stalvey *et al.*, 2017 (STALVEY *et al.*, 2017), apresentam os resultados da análise *post hoc* dos estudos GOAL e ENVISION com o objetivo de avaliar o impacto de terapias alvo de *CFTR* em desfechos relacionados ao crescimento do paciente.

O estudo GOAL é um estudo observacional prospectivo, que incluiu crianças ( $\geq 6$  anos de idade) com FC e com pelo menos uma mutação G551D-*CFTR* que iniciaram tratamento com ivacaftor. Os dados foram coletados no *baseline*, e nos meses 1, 3 e 6 após o início do tratamento. Neste estudo, foram incluídos 35 pacientes.

O estudo ENVISION é um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com crianças de 6 a 11 anos com FC e pelo menos uma cópia de G551D-*CFTR* mutada. Outros critérios de inclusão deste estudo foram ppVEF1 de 40% a 105% do valor previsto de acordo com a idade, sexo e peso do paciente, e peso corporal  $\geq 15$ kg. Após inclusão, os pacientes foram avaliados no dia 15, e nas semanas 8, 16, 24, 32, 40, e 48. Neste estudo, foram incluídos 25 pacientes no grupo placebo e 23 no grupo ivacaftor.

No estudo GOAL, o uso de ivacaftor aumentou significativamente o escore Z de altura após seis meses de tratamento ( $p < 0,05$ ). Além disso, o uso de ivacaftor aumentou significativamente o escore Z de peso corporal nos meses 3 e 6 ( $p < 0,05$  e  $p\text{-valor} < 0,0001$ , respectivamente). A velocidade de crescimento também foi significativamente aumentada com o uso de ivacaftor entre os meses 3 e 6 ( $p < 0,01$ ). Além disso, foi observado um aumento da velocidade de crescimento do peso quando período pré estudo foi comparado ao período após seis meses de tratamento ( $p < 0,0001$ ). Os resultados dos desfechos de crescimento do estudo GOAL estão detalhados na

Tabela 19.

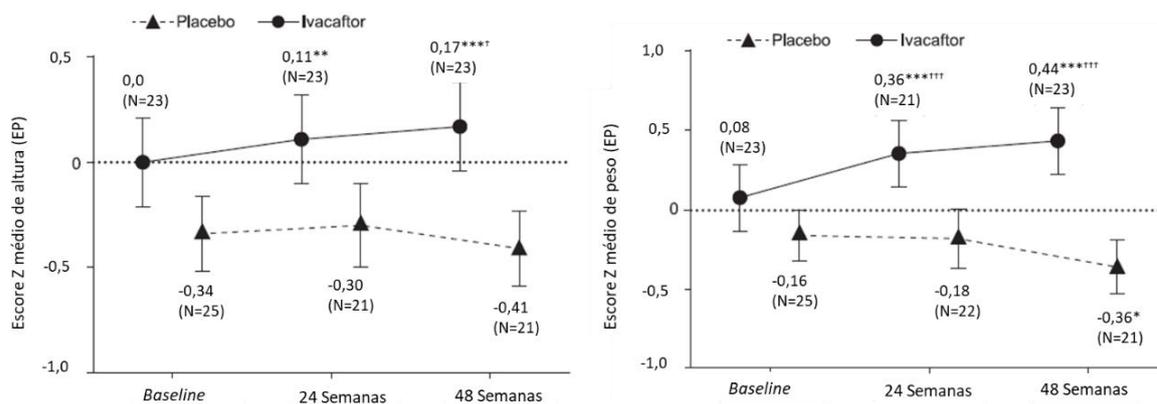
**Tabela 19. Desfechos de crescimento do estudo GOAL. Stalvey, 2017. (STALVEY et al., 2017)**

<b>Desfecho</b>	<b>Média (EP)</b>	<b>p-valor (comparado com <i>baseline</i>)</b>
<b>Escore Z de altura</b>		
<i>Baseline</i>	-0,15 (0,21)	NA
3 meses	-0,12 (0,21)	ND
6 meses	-0,05 (0,22)	<0,05
<b>Escore Z de peso</b>		
<i>Baseline</i>	0,01 (0,20)	NA
3 meses	0,14 (0,19)	<0,05
6 meses	0,27 (0,20)	<0,0001
<b>Velocidade de crescimento da altura (cm/ano)</b>		
Antes do <i>baseline</i>	5,44 (0,31)	NA
Do <i>baseline</i> até o mês 3	6,27 (0,57)	NS <sup>a</sup>
Do mês 3 ao mês 6	7,54 (0,66)	<0,01 <sup>a</sup>
<b>Velocidade de crescimento do peso (kg/ano)</b>		
Antes do <i>baseline</i>	2,61 (0,43)	NA
Do <i>baseline</i> até o mês 6	7,15 (0,98)	<0,0001 <sup>a</sup>

NS: Não significativo; NA: Não se aplica.

<sup>a</sup> A velocidade de crescimento calculada foi comparada com a velocidade de crescimento média antes do *baseline*.

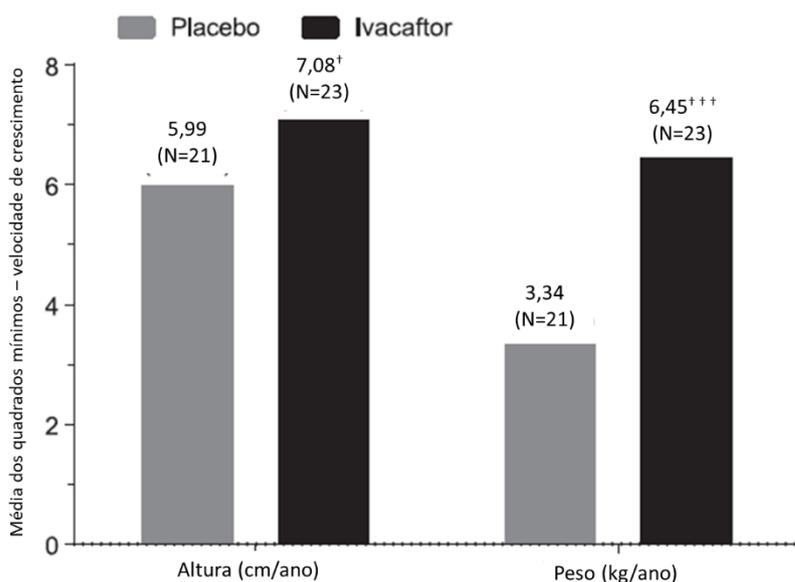
A Figura 26 detalha os escores Z de peso e altura do estudo ENVISION para os grupos placebo e controle. A variação a partir do *baseline* para o escore Z de altura foi significativamente maior para o grupo tratado com ivacaftor do que para o grupo placebo na semana 48 ( $p < 0,05$ ). De forma similar, a variação do escore Z de peso a partir do *baseline* foi significativamente maior no grupo tratado com ivacaftor do que no grupo tratado com placebo nas semanas 24 e 48 ( $p < 0,001$  para ambos).



**Figura 26. Escore Z de peso e altura. Stalvey, 2017. (STALVEY et al., 2017)**

\* p-valor <0,05 versus baseline; \*\*p-valor <0,01 versus baseline; \*\*\*\*p-valor <0,001 versus baseline; †p-valor<0,05 versus placebo; ††† p-valor<0,001 versus placebo.

Pacientes tratados com ivacaftor apresentaram resultados significativamente superiores para a velocidade de crescimento da altura ( $p < 0,05$ ) e para a velocidade de crescimento de peso ( $p < 0,001$ ) quando comparados àqueles tratados com placebo (Figura 27).



**Figura 27. Velocidade de crescimento. Stalvey, 2017. (STALVEY et al., 2017)**

†p-valor<0,05 versus placebo; ††† p-valor<0,001 versus placebo.

Os autores concluíram que o uso de ivacaftor em crianças pré-pubescentes com FC e mutação G551D-*CFTR* é capaz de melhorar significativamente os desfechos relacionados ao crescimento.

### **Konstan 2015 - *Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: Post-hoc analysis***

Nível de evidência/Grau de recomendação: 2B/B

Konstan *et al.*, 2015 (KONSTAN *et al.*, 2015), realizaram uma análise *post-hoc* com o objetivo de avaliar a resposta de todos os pacientes incluídos nos estudos STRIVE (RAMSEY *et al.*, 2011) e ENVISION (DAVIES *et al.*, 2013b), para determinar se a resposta clínica é consistente entre toda a população avaliada.

Os dados encontrados em ambos os estudos foram agrupados. Subgrupos de pacientes foram definidos pelos tercís da resposta de ppVEF1. Para a análise baseada nos tercís, os pacientes foram designados aos tercís inferior, médio e superior dentro dos grupos de tratamento, baseado na variação absoluta em ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 48. O efeito do tratamento foi investigado dentro de cada tercil e *versus* o dado global agrupado do placebo.

O número necessário para tratar (NNT) foi calculado para cada desfecho, como i) aumento de  $\geq 5$  pontos percentuais no ppVEF1; ii) diminuição de  $\geq 20$  mmol/L na concentração de cloreto no suor; iii) aumento de  $\geq 5\%$  no peso corporal; iv) prevenção de exacerbação pulmonar durante o período do estudo e v) prevenção de hospitalização devido a exacerbação pulmonar durante o estudo.

Os dados de EAs agrupados foram reportados por tercís para aqueles EAs observados mais frequentemente em pacientes tratados com ivacaftor quando comparado ao placebo, e reportados em pelo menos 8% de todos os pacientes que receberam o tratamento ativo.

Um total de 209 pacientes que receberam ivacaftor (n=109) ou placebo (n=100) foram incluídos na análise agrupada. Os grupos tratados com ivacaftor ou placebo foram similares quanto à idade, VEF1, peso corporal e concentração de cloreto no suor no *baseline*. Para o grupo tratado com ivacaftor, a média da idade [desvio padrão (DP)] foi de 22,1 (11,4) anos, ppVEF1 foi de 68,5 (18,4) e a concentração de cloreto no suor foi de 101,3 (11,3) mmol/L.

Os intervalos de tercís para os dados agrupados de VEF1, em pontos percentuais, foram de  $\leq 5,56$  no grupo ivacaftor *versus*  $\leq -2,65$  no grupo placebo (tercil inferior); ivacaftor  $> 5,56$  e  $\leq 13,59$  e placebo  $> -2,65$  e  $\leq 1,74$  (tercil médio) e ivacaftor  $> 13,59$  e placebo  $> 1,74$  (tercil superior). As características do *baseline* em cada tercil foram bem balanceadas.

As variações a partir do *baseline* nas concentrações de cloreto no suor em todos os tercís de resposta de VEF1 foi significativa ao longo das 48 semanas de tratamento: efeito de tratamento de  $-51,29$  mmol/L (IC 95%:  $-57,02$  a  $-45,56$ ) para o tercil inferior,  $-45,98$  mmol/L (IC 95%:  $-51,96$  a  $-40,00$ ) para o tercil médio e  $-50,95$  mmol/L (IC 95%:  $-56,12$  a  $-45,79$ ) para o tercil superior. A frequência e distribuição acumulada da variação absoluta média a partir do *baseline* nas concentrações de cloreto no suor até a semana 48 para todos os tercís apresentaram uma separação entre os pacientes tratados com ivacaftor comparado com aqueles em tratamento com placebo.

O tratamento com ivacaftor ao longo das 48 semanas apresentou melhoras significativa no ppVEF1 quando comparado ao placebo entre os três tercís de VEF1. No tercil inferior, o grupo tratado com ivacaftor apresentou uma média da variação absoluta no ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 48 de  $1,58$  *versus*  $-6,39$  pontos percentuais no grupo placebo para uma diferença entre tratamentos de  $7,97$  (IC 95%:  $6,48$  a  $9,67$ ). A comparação do grupo ivacaftor com menor resposta e os dados globais de placebo continuaram a apresentar um efeito significativo [ $2,29$  pontos percentuais (IC 95%:  $0,40$  a  $4,19$ )]. Para o tercil médio, os resultados foram de  $9,37$  para o grupo ivacaftor *versus*  $-0,29$  pontos percentuais no grupo placebo, com uma diferença de  $9,66$  (IC 95%:  $8,77$  a  $10,55$ ). Já para o tercil superior, os resultados foram de  $21,19$  *versus*  $5,59$  pontos percentuais, com uma diferença entre tratamentos de  $15,60$  (IC 95%:  $13,00$  a  $18,19$ ). Um efeito estatisticamente significativo para o tratamento com ivacaftor foi observado em todos os tercís.

Para o peso corporal, a média do efeito do tratamento na semana 48 favoreceu o uso de ivacaftor entre todos os tercís de VEF1 e foi significativa nos tercís inferior e superior:  $3,62$  kg (IC 95%:  $2,10$  a  $5,13$ ) no tercil inferior,  $1,89$  (IC 95%:  $-0,18$  a  $3,97$ ) no tercil médio e  $2,65$  (IC 95%:  $0,39$  a  $4,91$ ) para o tercil superior. O ganho de peso corporal foi significativo para todos os tercís. Quando as repostas VEF1 por tercil foram comparadas com o grupo placebo de modo geral, o ganho de peso foi significativo em todos os tercís.

A média do efeito de tratamento para o domínio respiratório do CFQ-R até a semana 48 favoreceu o grupo ivacaftor em todos os tercís e foi significativo para os tercís médio e superior: 4,42 (IC 95%: -1,04 a 9,89) para o tercil inferior, 11,3 (IC 95%: 6,85 a 15,74) para o tercil médio e 6,26 (IC 95%: 1,06 a 11,47) para o tercil superior. A resposta de CFQ-R melhorou significativamente nos tercís médio e superior, quando comparada ao grupo placebo de modo geral.

A média (DP) de dias com exacerbação pulmonar até a semana 48 foi significativamente menor em pacientes tratados com ivacaftor (5,83 dias  $\pm$  15,94), quando comparada ao grupo tratado com placebo (28,02  $\pm$  40,24), com uma diferença entre tratamentos de 22,19 ( $p=0,0019$ ) no tercil superior de VEF1.

A porcentagem de pacientes que apresentaram um aumento na média absoluta de ppVEF1 de pelo menos 5 pontos percentuais foi maior para os pacientes tratados com ivacaftor comparado com o grupo placebo, correspondendo a um NNT de 1,90. A porcentagem de pacientes com aumento no peso corporal de pelo menos 5% também foi maior nos pacientes tratados com ivacaftor *versus* placebo, correspondendo a um NNT de 5,74. Já para prevenir uma exacerbação pulmonar ou hospitalização devido a esta causa durante o estudo, o NNT foi de 3,85 e 5,18, respectivamente. Por fim, o NNT para alcançar uma redução na concentração de cloreto no suor de pelo menos 20 mmol/L foi de 1,03.

A incidência de EAs ao longo das 48 semanas, incluindo EAGs, foi similar entre os grupos de tratamento. De modo geral, EAs que foram reportados em pelo menos 8% dos pacientes tratados com ivacaftor e observados mais frequentemente no grupo ivacaftor do que no grupo placebo foram cefaleia, dor orofaríngea, infecção de vias aéreas superiores, congestão nasal, dor abdominal, nasofaringite, diarreia, *rash*, náusea e tontura. Dentre esses EAs, a frequência de cada um variou de acordo com dos tercís de resposta de VEF1.

O estudo conclui que a maioria dos pacientes com características clínicas similares aos pacientes dos estudos STRIVE e ENVISION podem ter benefícios com o uso de ivacaftor como terapia para o tratamento da FC.

### 5.5.3 Discussão sobre evidência clínica

O Ivacaftor foi o primeiro modulador do regulador da condutância transmembrana na fibrose cística (CFTR) a mostrar benefícios clínicos em pacientes com FC e tornou-se disponível comercialmente como Kalydeco® nos EUA em 2012 e no Reino Unido em 2013. Seis anos após o primeiro uso do ivacaftor em mundo real, os dados estão disponíveis em muitos estudos observacionais pós-aprovação que fornecem evidências reais da eficácia e segurança do ivacaftor na prática.

A evidência do mundo real para o ivacaftor vem de muitos estudos de diferentes países e abrange uma série de resultados. Esses desfechos apoiam o valor do ivacaftor expresso nos ensaios clínicos na melhora da função pulmonar; redução no EPx, hospitalização e uso de outros recursos de saúde; melhora nas medidas do estado nutricional; melhora na qualidade de vida relacionada à saúde e resultados relatados pelos pacientes; melhora na sobrevivência e redução de transplantes de órgãos; e redução nas taxas de complicações (isto é, diabetes relacionada à FC, complicações ósseas/articulares, complicações hepatobiliares, depressão e colonização por *Pseudomonas aeruginosa*).

Estudos do mundo real são uma adição importante à base de evidências do ivacaftor e confirmam a relevância clínica dos múltiplos benefícios observados em ensaios controlados. A totalidade das evidências, incluindo o perfil bem estabelecido de segurança e tolerabilidade, apoia o uso a longo prazo do ivacaftor para retardar a progressão da FC e reduzir complicações, permitindo que os pacientes tenham melhores resultados de sobrevivência e melhor qualidade de vida.

### 5.5.4 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo.

**Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.**

Desfecho	Classificação
ppVEF1	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
IMC	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa



CFQ-R	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Domínio respiratório do CFQ-R	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Concentração de cloreto no suor	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Peso	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Exacerbações pulmonares	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Altura	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Hospitalizações	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto); IMC: índice de massa corporal; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*.

## 5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 21. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Estudo STRIVE Ramsey 2011 (RAMSEY et al., 2011)	Estudo ENVISION Davies 2013 (DAVIES et al., 2013b)	Estudo PERSIST McKone 2014 (MCKONE et al., 2014)	Konstan 2015 (KONSTAN et al., 2015)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Irlanda e Reino Unido	Estados Unidos, Austrália, Canadá, França, Alemanha, Irlanda e Reino Unido	Estados Unidos, Austrália, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Irlanda e Reino Unido	Idem estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION (DAVIES et al., 2013b)
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego	ECR de fase III, duplo-cego	Extensão aberta dos estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION (DAVIES et al., 2013b)	Análise <i>post-hoc</i> dos estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION (DAVIES et al., 2013b)
População	Pacientes com FC $\geq 12$ anos, com mutação G551D em pelo menos um alelo do gene <i>CFTR</i>	Pacientes com FC entre 6 e 11 anos, com mutação G551D em pelo menos um alelo do gene <i>CFTR</i>	Pacientes com FC, com mutação G551D em pelo menos um alelo do gene <i>CFTR</i> que completaram os estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION (DAVIES et al., 2013b)	Idem estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION (DAVIES et al., 2013b)
Intervenção e comparadores	Ivacaftor (n=83) Placebo (n=78)	Ivacaftor (n=26) Placebo (n=26)	Ivacaftor (n=192) (n=144 adolescentes/adultos e n=48 crianças)	Ivacaftor (n=109) Placebo (n=100)
Desfechos	<b>Desfecho primário:</b> Variação absoluta em ppVEF1 a partir do <i>baseline</i> até a semana 24. <b>Desfechos secundários:</b> VEF1 (% do previsto) a partir do <i>baseline</i> até a semana 48, tempo até a primeira exacerbação pulmonar até a semana 24 e	<b>Desfecho primário:</b> Variação absoluta em ppVEF1 a partir do <i>baseline</i> até a semana 24. <b>Desfechos secundários:</b> VEF1 (% do previsto) até a semana 48, peso nas semanas	<b>Desfecho primário:</b> Segurança. <b>Desfechos secundários:</b> Variação absoluta em VEF1, score no domínio respiratório do CFQ-R, peso,	Aumento de $\geq 5$ pontos percentuais no ppVEF1, diminuição de $\geq 20$ mmol/L na concentração de cloreto no suor, aumento de $\geq 5\%$ no peso corporal, prevenção de exacerbação pulmonar durante o período do estudo, prevenção de hospitalização



a semana 48, concentração de cloreto no suor até as semanas 24 e 48, sintomas respiratórios reportados por pacientes nas semanas 24 e 48 e variação do peso a partir do *baseline* até a semana 24 e até a semana 48.

**Desfechos terciários:**

Número e duração de exacerbação pulmonar, número total de dias de hospitalização por exacerbação pulmonar, a necessidade de terapia com antibióticos para sinais e sintomas sinopulmonares e segurança.

24 e 48, concentração de cloreto no suor até as semanas 24 e 48, sintomas respiratórios reportados por pacientes nas semanas 24 e 48, avaliados CFQ-R e segurança.

ocorrência de exacerbação pulmonar e variação no IMC.

devido a exacerbação pulmonar e segurança.

**Resultados**

**VEF1 (% do previsto) a partir do *baseline* até a semana 24:**

- Grupo ivacaftor: aumento de 10,4 pontos percentuais; grupo placebo: -0,2 pontos percentuais no grupo placebo (efeito do tratamento: 10,6 pontos percentuais; p<0,001).

**VEF1 (% do previsto) a partir do *baseline* até a semana 48:**

- Efeito do tratamento: 10,5 pontos percentuais a mais para ivacaftor quando comparado ao grupo placebo (p<0,001).
- Destaca-se ainda, que o efeito de ivacaftor, quando comparado ao placebo, foi significativo em

**VEF1 (% do previsto) a partir do *baseline* até a semana 24:**

- Grupo ivacaftor: aumento de 12,6 pontos percentuais *versus* 0,1 pontos percentuais no grupo placebo, com um efeito do tratamento de 12,5 pontos percentuais (p<0,001).

**VEF1 (% do previsto) a partir do *baseline* até a semana 48:**

- Efeito do tratamento: 10,0 pontos percentuais a mais no grupo ivacaftor quando comparado ao grupo

**Segurança:**

- A maioria dos EAs foram considerados leves ou moderados;
- EAs mais comuns: exacerbação pulmonar, tosse e infecção do trato respiratório superior;
- Foram relatados EASs em 38 (20%) pacientes durante as primeiras 48 semanas do estudo PERSIST e em 44 (23%) pacientes durante o período subsequente;
- EAS mais comum foi exacerbação pulmonar e hemoptise (pacientes STRIVE) e exacerbação pulmonar, diminuição da função pulmonar e dor abdominal (pacientes ENVISION);

**VEF1 (% do previsto):**

- Os intervalos de tercís para os dados agrupados: ≤ 5,56 no grupo ivacaftor *versus* ≤ -2,65 no grupo placebo (tercil inferior); ivacaftor > 5,56 e ≤ 13,59 e placebo > -2,65 e ≤ 1,74 (tercil médio) e ivacaftor > 13,59 e placebo > 1,74 (tercil superior);
- O tratamento com ivacaftor ao longo das 48 semanas apresentou melhoras significativas no ppVEF1 quando comparado ao placebo entre os três tercís de VEF1;
- No tercil inferior, o grupo tratado com ivacaftor



diferentes subgrupos avaliados (idade, sexo, VEF1 no baseline).

tratado com placebo (10,7 *versus* 0,7, respectivamente;  $p < 0,001$ ).

- Outros EASs que foram reportados no estudo PERSIST foram influenza, síndrome de obstrução intestinal distal, cefaleia e constipação;

apresentou uma média da variação absoluta no ppVEF1 a partir do *baseline* até a semana 48 de 1,58 *versus* -6,39 pontos percentuais no grupo placebo para uma diferença entre tratamentos de 7,97 (IC 95%: 6,48 a 9,67) com efeito significativo de 2,29 pontos percentuais (IC 95%: 0,40 a 4,19). Para o tercil médio, os resultados foram de 9,37 para o grupo ivacaftor *versus* -0,29 pontos percentuais no grupo placebo, com uma diferença de 9,66 (IC 95%: 8,77 a 10,55);

#### **Exacerbação pulmonar:**

- Na semana 48, 67% do grupo ivacaftor não relataram casos de exacerbação pulmonar, sendo que no grupo placebo, esse valor foi de 41% (HR com ivacaftor: 0,455;  $p = 0,001$ );
- Observaram-se 99 exacerbações pulmonares no grupo placebo (em 44 pacientes) *versus* 47 casos no grupo tratado com ivacaftor (28 pacientes).

#### **Peso:**

- Na semana 24, grupo ivacaftor ganhou 3,7 kg *versus* 1,8 kg grupo placebo (efeito do tratamento: 1,9 kg;  $p < 0,001$ );
- O efeito do tratamento com ivacaftor em relação ao placebo foi maior na semana 48 (2,8 kg;  $p < 0,001$ ).

#### **VEF1 (% do previsto) a partir do *baseline* até a semana 48:**

- Houve um aumento significativo nos pacientes ivacaftor do STRIVE;
- Variação absoluta em ppVEF1: 9,3 pontos percentuais, com a resposta ao tratamento com ivacaftor mantida ao longo de todo período de tratamento adicional (total: 144 semanas) [média absoluta de ppVEF1 após 144 semanas de tratamento com ivacaftor: 9,4 pontos percentuais];
- Entre os pacientes placebo do estudo STRIVE, melhoras em ppVEF1 foram comparáveis em magnitude as melhoras vistas em pacientes ivacaftor [variação absoluta em ppVEF1 na semana 48 do estudo PERSIST: 9,4 pontos percentuais];
- Essa melhora observada durante o tratamento com ivacaftor foi mantida ao longo das 96 semanas;
- Variação absoluta em ppVEF1: aumento de 9,5 pontos percentuais;

- No tercil superior, os resultados foram de 21,19 *versus* 5,59 pontos percentuais, com uma diferença entre tratamentos de 15,60 (IC 95%: 13,00 a 18,19);
- Houve um efeito estatisticamente significativo para o tratamento com ivacaftor foi observado em todos os tercis;
- Porcentagem de pacientes que apresentaram um aumento na média absoluta de ppVEF1 de pelo menos 5 pontos percentuais foi maior para os pacientes tratados com

#### **Hospitalizações:**

- A média (DP) do número total de dias de hospitalização devido à exacerbação pulmonar por paciente foi de  $3,9 \pm 13,6$  no grupo ivacaftor e  $4,2 \pm 8,7$  no grupo placebo ( $p = 0,03$ );

#### **IMC:**

- Grupo ivacaftor: escore Z IMC por idade melhorou até a semana 8 e foi mantido durante as semanas restantes de tratamento;
- Grupo placebo: o escore Z de IMC por idade diminuiu (efeito do tratamento na semana 24: 0,34;  $p < 0,001$  e efeito do tratamento na

#### **Domínio respiratório do CFQ-R:**

- Pacientes tratados com ivacaftor ainda apresentaram melhora no escore do domínio respiratório do CFQ-R, indicando uma redução dos

sintomas respiratórios *versus* placebo;

- A partir do *baseline* até a semana 48, o escore aumentou em 5,9 pontos no grupo ivacaftor e diminuiu de 2,7 pontos no grupo placebo (efeito do tratamento: 8,6 pontos;  $p < 0.001$ ).

#### Peso:

- Na semana 48, grupo ivacaftor apresentou ganho no peso corporal de 3,1 kg *versus* 0,4 kg no grupo placebo (efeito do tratamento: 2,7 kg;  $p < 0,001$ ).

#### Concentração de cloreto no suor:

- Até a semana 24 foi -48,7 mmol/L no grupo ivacaftor *versus* -0,8 mmol/L no grupo placebo (efeito de tratamento: -47,9 mmol/L;  $p < 0,001$ ).

#### Segurança:

- A incidência de EAs até a semana 48 foi similar entre os dois grupos;
- Grupo ivacaftor: maior incidência de EAs que levaram a interrupção do tratamento (13% no grupo

semana 48: 0,45;  $p > 0,001$ ).

#### Domínio respiratório do CFQ-R:

- Ivacaftor: aumento nos escores da versão para crianças do domínio respiratório do CFQ-R *versus* placebo;
- A partir do *baseline* até a semana 24, os escores aumentaram em 6,3 pontos no grupo ivacaftor e 0,3 pontos no grupo placebo (efeito do tratamento: 6,1 pontos;  $p = 0,109$ );
- Média da variação absoluta do domínio respiratório a partir do *baseline* até a semana 24 foi maior no grupo ivacaftor (efeito do tratamento: 5,9 pontos;  $p = 0,033$ ).

#### Concentração de cloreto no suor:

- Efeito do tratamento: reduziram no grupo

- Entre as crianças ivacaftor no ENVISION, uma variação absoluta em ppVEF1 de 10,2 pontos percentuais foi vista na semana 48 do estudo, mantida nas 96 semanas;

- Entre as crianças placebo no ENVISION, a variação absoluta em ppVEF1 após 96 semanas de tratamento com ivacaftor foi de 10,5 pontos percentuais.

#### Peso:

- Entre os pacientes originalmente em tratamento com ivacaftor, o ganho de peso notado durante o estudo STRIVE foi mantido ao longo das 96 semanas (variação absoluta do peso após 144 semanas de tratamento com ivacaftor: 4,1 kg);
- Pacientes que foram originalmente em tratamento com placebo apresentaram variações mínimas no peso durante o estudo STRIVE e com o início da terapia com ivacaftor, esses pacientes exibiram um padrão similar de ganho de peso previamente visto nos pacientes tratados com ivacaftor no estudo STRIVE;
- Ganhos foram mantidos ao longo das 96 semanas (variação absoluta no peso na semana 96 do estudo PERSIST: 3,0 kg *versus* 3,7 kg nas 96 semanas de tratamento com ivacaftor no grupo ivacaftor do estudo STRIVE);

ivacaftor comparado com o grupo placebo, correspondendo a um NNT de 1,90.

#### Concentração de cloreto no suor:

- As variações a partir do *baseline* nas concentrações de cloreto no suor em todos os tercís de resposta de VEF1 foi significativa ao longo das 48 semanas de tratamento: efeito de tratamento de -51,29 mmol/L (IC 95%: -57,02 a -45,56) para o tercil inferior, -45,98 mmol/L (IC 95%: -51,96 a -40,00) para o tercil médio e -50,95 mmol/L (IC 95%: -56,12 a -45,79) para o tercil superior;
- A frequência e distribuição acumulada da variação absoluta média a partir do *baseline* nas concentrações de cloreto no suor até a semana 48 para todos os tercís apresentaram uma separação entre os pacientes tratados com ivacaftor comparado com aqueles em tratamento com placebo;
- NNT para alcançar uma redução na concentração de



- ivacaftor *versus* 6% no grupo placebo);
- Pacientes do grupo ivacaftor apresentaram menor incidência de EAs que levaram a descontinuação do estudo, quando comparado ao grupo placebo (1% e 5%, respectivamente);
  - Exacerbação pulmonar, tosse, hemoptise e diminuição da função pulmonar ocorreram menos frequentemente no grupo ivacaftor *versus* placebo (diferença entre a incidência dos grupos  $\geq 5$  pontos percentuais; incidência mínima de 10% em ambos grupos);
  - EAs que ocorreram mais frequentemente no grupo ivacaftor *versus* placebo: cefaleia, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal, *rash* e tontura; menor taxa de incidência de EAs em pacientes do grupo ivacaftor *versus* placebo (24% e 42%, respectivamente);
  - Exacerbação pulmonar e hemoptise ocorreram mais frequentemente no grupo placebo;

ivacaftor e permaneceram estáveis entre as semanas 24 e 48;

- Variação média em relação ao *baseline* para o cloreto no suor: -55,5 mmol/L no grupo ivacaftor e -1,2 mmol/L no grupo placebo (efeito do tratamento: -54,3 mmol/L;  $p < 0,001$ ).

#### Segurança:

- Incidência de EAs até a semana 48 foi similar entre os grupos;
- Nenhum paciente descontinuou o estudo no grupo ivacaftor;
- Ocorrência de tosse, tosse produtiva, vômito, estertores e diminuição da função pulmonar foram menos comuns ( $\geq 5\%$  de diferença na incidência entre os grupos) no grupo ivacaftor *versus* grupo placebo;
- Eventos como dor orofaríngea, cefaleia, nasofaringite, infecção

- As crianças originalmente em tratamento com ivacaftor no estudo ENVISION apresentaram ganhos de peso mais robustos do que aquelas tratadas com placebo;
- O ganho de peso visto durante o estudo ENVISION foi mantido durante das 96 semanas de tratamento com ivacaftor;
- Crianças originalmente alocadas para o grupo placebo no estudo ENVISION, posteriormente tratados com ivacaftor apresentaram padrão similar de ganho de peso previamente encontrado no grupo ivacaftor no estudo ENVISION (variação absoluta do ganho de peso na semana 96 do estudo PERSIST: 6,0 kg *versus* 10,5 kg).

#### Domínio respiratório do CFQ-R:

- Entre os pacientes do STRIVE que foram tratados com ivacaftor por 144 semanas, a variação absoluta do escore do domínio respiratório no CFQ-R foi comparável entre a semana 48 e o final do estudo PERSIST (6,4 pontos e 6,8 pontos, respectivamente);
- Entre os pacientes que foram tratados com placebo no estudo STRIVE, um aumento substancial no escore do domínio respiratório do CFQ-R (9,8 pontos) foi visto após ivacaftor;

cloreto no suor de pelo menos 20 mmol/L foi de 1,03.

#### Peso:

- Média do efeito do tratamento na semana 48 favoreceu o uso de ivacaftor entre todos os tercís de VEF1 e foi significativa nos tercís inferior e superior: 3,62 kg (IC 95%: 2,10 a 5,13) no tercil inferior, 1,89 (IC 95%: -0,18 a 3,97) no tercil médio e 2,65 (IC 95%: 0,39 a 4,91) para o tercil superior;
- O ganho de peso corporal foi significativo para todos os tercís;
- A porcentagem de pacientes com aumento no peso corporal de pelo menos 5% também foi maior nos pacientes tratados com ivacaftor *versus* placebo, correspondendo a um NNT de 5,74.

#### Domínio respiratório do CFQ-R:

- A média do efeito do tratamento para o domínio respiratório do CFQ-R até a semana 48 favoreceu o grupo ivacaftor em todos os tercís e foi significativo para os tercís médio e superior: 4,42 (IC 95%: -1,04 a 9,89) para o tercil



- Não houve a ocorrência de morte durante o estudo.

do trato respiratório superior, otite média, diarreia e aumento na contagem de eosinófilos séricos foram mais comuns no grupo ivacaftor;

- Onze pacientes reportaram EASs, sendo cinco no grupo ivacaftor e seis no grupo placebo;
- Não ocorreram mortes durante o estudo.

- Entre as crianças tratadas com placebo no estudo ENVISION, a variação absoluta no escore do domínio respiratório do CFQ-R após 96 semanas de tratamento com ivacaftor foi de 10,8 pontos no estudo PERSIST.

#### **Exacerbação pulmonar:**

- Tempo até a primeira exacerbação pulmonar foi prolongado em pacientes tratados com ivacaftor;
- 30% dos pacientes que receberam tratamento com ivacaftor no estudo STRIVE permaneceram livres dos eventos de exacerbação pulmonar pelas 144 semanas;
- No momento em que esses pacientes entraram na fase aberta do tratamento, os que receberam tratamento prévio com placebo no estudo STRIVE apresentaram uma redução da taxa anualizada de exacerbação pulmonar quando comparado a taxa encontrada durante o estudo STRIVE;
- A taxa anualizada de exacerbação pulmonar foi similar a encontrada nos pacientes tratados com ivacaftor e mantida pelas 96 semanas de duração do estudo PERSIST.

inferior, 11,3 (IC 95%: 6,85 a 15,74) para o tercil médio e 6,26 (IC 95%: 1,06 a 11,47) para o tercil superior;

- A resposta de CFQ-R melhorou significativamente nos tercis médio e superior, quando comparada ao grupo placebo de modo geral.

#### **Exacerbação pulmonar:**

- A média (DP) de dias com exacerbação pulmonar até a semana 48 foi significativamente menor em pacientes tratados com ivacaftor (5,83 dias  $\pm$  15,94), quando comparada ao grupo tratado com placebo (28,02  $\pm$  40,24), com uma diferença entre tratamentos de 22,19 ( $p=0,0019$ ) no tercil superior de VEF1.
- Para prevenir uma exacerbação pulmonar ou hospitalização devido a esta causa durante o estudo, o NNT foi de 3,85 e 5,18, respectivamente.

#### **Segurança:**

- Incidência de EAs e EASs ao longo das 48 semanas: similar entre os grupos de tratamento;



- EAs que foram reportados em pelo menos 8% dos pacientes tratados com ivacaftor e observados mais frequentemente no grupo ivacaftor do que no grupo placebo foram cefaleia, dor orofaríngea, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal, dor abdominal, nasofaringite, diarreia, *rash*, náusea e tontura, com frequência variando de acordo com dos com tercis de resposta de VEF1.

<b>Limitações</b>	-	-	<ul style="list-style-type: none"><li>• População incluída no estudo foi restrita aos critérios de inclusão dos estudos STRIVE e ENVISION;</li><li>• EAs raros não foram detectados devido as 96 semanas extras de observação;</li><li>• Estudo aberto;</li><li>• O modelo para a análise da taxa de exacerbação pulmonar não incluiu covariantes, podendo ser afetado por potenciais fatores de confundimento.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• População incluída no estudo foi restrita aos critérios de inclusão dos estudos STRIVE e ENVISION.</li></ul>
<b>Nível de evidência/Grau de recomendação</b>	1B/A	1B/A	2B/B	2B/B



IC: intervalo de confiança; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-revised*; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto); IMC: índice de massa corporal; ECR: ensaio clínico randomizado; EC: ensaio clínico; FC: fibrose cística; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; DP: desvio padrão; NNT: número necessário para tratar.

Tabela 22. Continuação – estudos incluídos para análise.

Autor, data	Quittner 2015 (QUITTNER et al., 2015)	Borowitz 2016 (BOROWITZ et al., 2016)
País onde estudo foi realizado	Idem estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011)	Idem estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION (DAVIES et al., 2013b)
Desenho	Idem estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011)	Análise agrupada dos estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION (DAVIES et al., 2013b)
População	Idem estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011)	Idem estudos STRIVE (RAMSEY et al., 2011) e ENVISION (DAVIES et al., 2013b)
Intervenção e comparadores	Idem estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011)	Ivacaftor (n=105 pacientes ≤ 20 anos) (n=208 pacientes > 20 anos)
Desfechos	Variações médias a partir do <i>baseline</i> nos escores do CFQ-R até a semana 48, padrões de resposta de tratamento usando as categorias de variações e avaliação do tratamento através do CFQ-R.	Domínios de alimentação, digestão e visão do corpo no CFQ-R. Para adultos e adolescentes, foi incluído o domínio de peso
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varição média das escalas de imagem corporal, distúrbios alimentares, percepções de saúde, funcionamento físico, sintomas respiratórios, impacto do tratamento e vitalidade foram consistentemente maiores em ivacaftor <i>versus</i> placebo.</li> </ul> <p><u>CFQ-R</u></p>	<p><u>Peso corporal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nos jovens, a variação média MQ a partir do <i>baseline</i> até a semana 48: 4,9 kg no grupo tratado com ivacaftor e 2,2 kg no grupo tratado com placebo;</li> <li>Diferença entre os tratamentos: 2,7 kg (IC 95%: 1,14 a 4,29; p=0,0008];</li> </ul>



- Para sete das 12 escalas, a variação média após o *baseline* foi estatisticamente significativa após o ajuste por idade, ppVEF1 e escore da escala CFQ-R no *baseline*;
- O maior efeito do tratamento foi visto na escala de sintoma respiratório (média de melhora: 5,9 pontos) em ivacaftor *versus* uma redução (2,7 pontos) no placebo (efeito do tratamento de 8,6 pontos;  $p < 0,001$ );
- Diferenças entre os grupos de tratamento (favorecendo ivacaftor) foram maiores para sintomas respiratórios ( $p < 0,001$ ), funcionamento físico ( $p = 0,002$ ), percepção da saúde ( $p = 0,019$ ) e vitalidade ( $p = 0,030$ );
- Usando valores ilustrativos de 5 e 10 pontos, a porcentagem de pacientes com variação no escore maior do que 5 na escala de sintomas respiratórios foi de 59% no grupo ivacaftor e de 27% no grupo placebo;
- Para variações maiores que 10 pontos, as porcentagens foram de 47 e 11% para ivacaftor e placebo, respectivamente. Para variação nos escores de 5 a 10 pontos na escala de funcionamento físico, a porcentagem de pacientes tratados com ivacaftor que apresentaram melhora foi de 36 e 23%, respectivamente *versus* 13 e 8% no grupo placebo.
- A avaliação do percentual de pacientes indicou diferenças favorecendo o uso de ivacaftor nas escalas de sintomas respiratórios ( $p < 0,001$ ), funcionamento social ( $p = 0,026$ ), vitalidade ( $p = 0,006$ ), impacto do tratamento ( $p = 0,016$ );
- Pacientes tratados com ivacaftor apresentaram um aumento na média do escore Z de peso-para-idade na semana 48 em relação ao *baseline*, de 0,29 *versus* -0,06 no grupo placebo [efeito do tratamento: 0,35 (IC 95%: 0,202 a 0,508;  $p < 0,0001$ )];
- Em pacientes mais velhos, a variação média dos MQ a partir do *baseline* até a semana 48: 2,7 kg grupo tratado com ivacaftor e -0,2kg no grupo placebo [diferença entre tratamentos: 2,9 kg (IC 95%: 1,35 a 4,47;  $p = 0,0003$ )].

#### Altura:

- Apesar do aumento na altura dos pacientes ser numericamente maior no grupo ivacaftor quando comparado ao placebo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

#### IMC:

- Na semana 48, o grupo tratado com ivacaftor apresentou um aumento no escore Z de IMC por idade de 0,26 *versus* -0,13 no grupo placebo [efeito do tratamento: 0,39 (IC 95%: 0,213 a 0,573;  $p < 0,0001$ )];
- Na semana 48, ivacaftor apresentou aumento no IMC de 0,9 kg/m<sup>2</sup> *versus* -0,1 kg/m<sup>2</sup> no grupo placebo [efeito do



percepção de saúde (p=0,003), funcionamento físico (p<0,001), distúrbios alimentares (p=0,015) e peso (p=0,015);

- Pacientes “sem danos” aumentaram no grupo ivacaftor e diminuíram no grupo placebo entre o *baseline* e a semana 48.

tratamento 1,0 kg/m<sup>2</sup> (IC 95%: 0,44 a 1,49; p=0,0003)];

- Não houve correlação linear entre a magnitude da variação dessas medidas no grupo de pacientes jovens (r=0,00) e no grupo de pacientes mais velhos (r=0,29) tratados com ivacaftor.
- Nenhuma correlação linear foi encontrada entre concentração de cloreto no suor e variações no peso corporal para os pacientes jovens (r=-0,15) ou pacientes mais velhos (r=0,30).
- Foram observadas melhoras significativas (>4 pontos) nos domínios relacionados à alimentação para todos os pacientes, assim como na visão sobre o corpo e peso nos pacientes maiores de 20 anos.

IC: intervalo de confiança; MQ: mínimos quadrados; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-revised*; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto); IMC: índice de massa corporal; ECR: ensaio clínico randomizado; EC: ensaio clínico; FC: fibrose cística; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; DP: desvio padrão; HR: *hazard ratio*.

**Tabela 23. Continuação – Estudos incluídos para análise.**

<b>Limitações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O desenho do estudo (análise <i>post hoc</i>);</li> <li>• População incluída no estudo foi restrita aos critérios de inclusão dos estudos STRIVE;</li> <li>• Os resultados são baseados nos resultados de um estudo clínico e podem diferir da prática clínica;</li> <li>• Falta de interpretação para as escalas do CFQ-R, além do domínio respiratório.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O desenho do estudo (análise <i>post hoc</i>);</li> <li>• População incluída no estudo foi restrita aos critérios de inclusão dos estudos STRIVE e ENVISION.</li> </ul>
	<b>Nível de evidência/Grau de recomendação</b>	2B/B

Autor, data	Peleg 2017 (PELEG et al., 2018)	Edgeworth 2017 (EDGEWORTH et al., 2017)	Davies 2013 (DAVIES et al., 2013a)
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Austrália.	Austrália.	Canadá, Estados Unidos da América e Reino Unido.
<b>Desenho</b>	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo e com <i>crossover</i> .	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com <i>crossover</i> .	Estudo multicêntrico, placebo-controlado, cruzado e de fase II
<b>População</b>	Pacientes adultos com FC e com pelo menos uma cópia do gene G551D mutada.	Pacientes com 16 a 75 anos de idade e diagnóstico de FC, positivos para pelo menos uma mutação G551D em <i>CFTR</i> .	Pacientes com diagnóstico confirmado de FC, presença de mutação G551D em pelo menos um alelo, ppVEF1 > 90%, índice de depuração pulmonar (IDP) > 7,4, idade ≥ 6 anos e peso corporal ≥ 15 kg.
<b>Intervenção e comparadores</b>	Ivacaftor <i>versus</i> placebo.	Ivacaftor <i>versus</i> placebo.	Ivacaftor <i>versus</i> placebo.
<b>Desfechos</b>	Desfecho primário: carga bacteriana total Desfechos secundários: quantificação de <i>P. aeruginosa</i> e composição da microbiota.	Testes de suor, parâmetros bioquímicos, função pulmonar, bioimpedância, exercício cardiopulmonar e qualidade de vida.	Desfecho primário: variação em IDP a partir do <i>baseline</i> .  Desfechos secundários: variação, a partir <i>baseline</i> , no percentual previsto de FC (com foco no domínio respiratório saudável) e fluxo respiratório forçado (FRF) entre 25 a 75% da capacidade vital.  Desfechos de segurança: EAs e EASs, obtidos através de avaliações clínicas dos sinais vitais, médicos, laboratoriais e eletrocardiogramas.
<b>Resultados</b>	<b>Abundância relativa máxima das bactérias:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>P. aeruginosa</i>: 91,05%;</li> <li><i>Clostridiales</i>: 37,18%;</li> </ul>	<b>Resultados significativos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>variação percentual do tempo de atividade física foi significativamente</li> </ul>	<b>Desfecho primário</b>

Autor, data	Peleg 2017 (PELEG et al., 2018)	Edgeworth 2017 (EDGEWORTH et al., 2017)	Davies 2013 (DAVIES et al., 2013a)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus</i>: 46,39%;</li> <li>• <i>Prevotella</i>: 81,62%;</li> <li>• <i>Staphylococcus</i>: 39,06%;</li> </ul> <p><b>Ausência de diferença significativa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• entre a composição das amostras dos grupos placebo e controle antes ou depois do tratamento (p=0,95);</li> <li>• entre a diversidade da microbiota nos períodos pré e pós tratamento com ivacaftor ou placebo.</li> </ul>	<p>maior no grupo ivacaftor (média: 7,3; IC 95%: 0,5 a 12,1; p=0,022);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• efeito do tratamento, significativo na função pulmonar observado na variação percentual de VEF1 (efeito do tratamento: 11,7%; IC 95%: 5,3 a 18,1; p&lt;0,001)</li> <li>• Aumento de peso com a variação percentual do IMC, com efeito do tratamento de 1,2% (IC 95%: 0,1 a 2,3; p&lt;0,039)</li> </ul> <p>Resultados não significativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em relação ao máximo de oxigênio (efeito do tratamento: -0,8%; IC 95%: -6,8 a 5,3; p=0,79)</li> <li>• Carga de trabalho (efeito do tratamento: 2,6%; IC 95%: -3,3 a 8,5; p=0,37);</li> <li>• A ventilação pulmonar também se manteve inalterada.</li> <li>• efeito do tratamento em relação à variação percentual da CVF (efeito do tratamento: 3,7%; IC 95%: -6,7 a 14,0; p=0,46)</li> </ul> <p>Qualidade de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AweScore – variações significativas de energia (efeito do tratamento: 1,5; IC 95%: 0,3 a 2,6; p=0,019), atividade física (efeito do tratamento: 1,6; IC 95%: 0,5 a 2,6; p=0,006) e estado geral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDP mostrou redução, em relação ao <i>baseline</i>, maior no grupo de tratamento com ivacaftor <i>versus</i> grupo placebo;</li> <li>• A diferença média entre os grupos foi de 2,16 (IC 95%: -2,88 a -1,44; p&lt;0,0001) nos dias 15 e 29.</li> </ul> <p><b>Desfechos secundários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A média absoluta das variações em ppVEF1 a partir do <i>baseline</i> foi significativamente melhor no grupo tratado <i>versus</i> placebo;</li> <li>• A média das variações nos dias 15 e 29: 8,67 pontos percentuais (IC 95%: 2,36 a 14,97; p=0,0103).</li> <li>• O FRF 25% a 75% (% do previsto): melhor resposta no grupo tratado com ivacaftor [diferença média: 16,56 pontos percentuais (IC 95%: 2,30 a 27,71; p=0,0237) nos dias 15 e 29 do estudo];</li> <li>• Ivacaftor reduziu significativamente as concentrações de cloreto no suor: média de -47,51 mmol/l (IC 95%: -54,57 a -40,44; p&lt;0,0001)</li> </ul> <p><b>Desfechos de segurança</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No mínimo um EA foi relatado em 79% (n=15) dos pacientes do grupo placebo e 72% (n=13) dos tratados com ivacaftor;</li> <li>• Os EAs mais comuns: tosse (45%), cefaleia (25%), vômito (25%), pirexia (20%) e congestão nasal (15%).</li> </ul>

Autor, data	Peleg 2017 (PELEG et al., 2018)	Edgeworth 2017 (EDGEWORTH et al., 2017)	Davies 2013 (DAVIES et al., 2013a)
		<p>de saúde (efeito do tratamento: 1,0; IC 95%: 0,0 a 2,1; p=0,05);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CFQR – variações significativas na atividade física (efeito do tratamento: 9,7; IC 95%: -24,2 a 43,5; p=0,02), saúde (efeito do tratamento: 13,5; IC 95%: -22,7 a 49,7; p=0,004), função física (efeito do tratamento: 15,0; IC 95%: -17,6 a 47,6; p&lt;0,001), vitalidade (efeito do tratamento: 17,4, IC 95%: -20,8 a 55,5; p&lt;0,001), digestão (efeito do tratamento: 8,6, IC 95%: -20,3 a 37,5; p=0,02) e alimentação (efeito do tratamento: 5,8, IC 95%: -15,5 a 27,1; p=0,03).</li> </ul>	
<b>Limitações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo relata amostra pequena;</li> <li>• Curto período de tratamento com ivacaftor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amostra relativamente pequena;</li> <li>• Atividade diária dos pacientes não foi registrada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amostra pequena;</li> <li>• População muito específica;</li> <li>• Uso de equipamentos altamente técnicos.</li> </ul>
<b>Nível de evidência/grau de recomendação</b>	1B/A	1B/A	1B/A

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; FC: fibrose cística; IC: intervalo de confiança; IDP: índice de depuração pulmonar; IMC: índice de massa corporal; RR: risco relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto).

**Tabela 24. Continuação – Estudos incluídos para análise.**

Autor, data	Accurso 2010 (ACCURSO et al., 2010)	Bessanova 2018 (BESSANOVA et al., 2018)	Ronan 2017 (RONAN et al., 2018)
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Alemanha, Canadá, Estados Unidos da América.	Estados Unidos da América e Reino Unido.	Irlanda.

Autor, data	Accurso 2010 (ACCURSO et al., 2010)	Bessanova 2018 (BESSONOVA et al., 2018)	Ronan 2017 (RONAN et al., 2018)
<b>Desenho</b>	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e de fase II.	Estudo de mundo real.	Estudo observacional e prospectivo.
<b>População</b>	Pacientes com FC com 18 anos ou mais, mutação em G551D em pelo menos um alelo do gene <i>CFTR</i> e com ppVEF1 $\geq$ 40 (% do previsto) por idade, sexo e altura.	indivíduos incluídos foram que constavam nos registros da US CFFPR e da UK CFR em 2014	Pacientes FC com idade $\geq$ 6 anos e com pelo menos uma cópia da mutação de <i>G551D</i> .
<b>Intervenção e comparadores</b>	Ivacaftor <i>versus</i> placebo.	Ivacaftor.	Ivacaftor.
<b>Desfechos</b>	<p><b>Desfechos primários:</b> avaliação da variação em ppVEF1 a partir do <i>baseline</i> e a QVRS, através do questionário CFQ-R.</p> <p><b>Desfechos secundários:</b> avaliação de biomarcadores de função do canal iônico de <i>CFTR</i> e segurança.</p>	<p><b>Desfechos de segurança:</b> mortalidade, transplante de órgãos, exacerbação pulmonar (definida como pacientes que precisaram fazer uso de antibiótico intravenoso em casa ou no hospital) e hospitalizações.</p>	Testes de espirometria, teste do suor e teste de caminhada com carga progressiva modificado.
<b>Resultados</b>	<p style="text-align: center;"><b>Variações em ppVEF1</b></p> <p style="text-align: center;"><u>Parte 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo tratado com 25 mg de ivacaftor: p=0,19 para as variações no por paciente; p=0,28 <i>versus</i> placebo;</li> <li>• Grupos tratados com 75 mg e 150 mg de ivacaftor: p=0,003 e p=0,006, para 75 mg e 150 mg, respectivamente, por paciente <i>versus</i> o grupo placebo p=0,05 e p=0,04, para 75 mg e 150 mg, respectivamente.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Parte 2</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhum desfecho clínico foi desfavorável ao uso de ivacaftor, e não foram observados novos sinais de segurança;</li> <li>• Grupos tratados com ivacaftor foram associados a melhoras significativas</li> </ul> <p><b>Risco anual de hospitalização</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coorte americana: 27,5% no grupo ivacaftor e 43,1% no grupo comparador (risco relativo [RR]: 0,64; IC 95%: 0,58 a 0,70; p&lt;0,0001);</li> </ul>	<p><b>Após início do tratamento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento médio de 10,3% do ppVEF1 (p&lt;0,001 em relação ao período pré-tratamento)</li> <li>• Aumento no teste de caminhada com carga progressiva modificado (média de 109 metros; p=0,001 em relação ao período pré-tratamento);</li> <li>• Redução média de 52 mmol/L na concentração de cloreto no suor (p&lt;0,001 em relação ao período pré-tratamento);</li> </ul>

Autor, data	Accurso 2010 (ACCURSO et al., 2010)	Bessanova 2018 (BESSONOVA et al., 2018)	Ronan 2017 (RONAN et al., 2018)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo tratado com 150 mg de ivacafto: mediana de 0,25 litros no grupo tratado com 150 mg de ivacaftor (variação: 0,05 a 0,75; p=0,008),</li> <li>Grupo tratado com 250 mg: 0,17 litros (variação: 0 a 0,37; p=0,03).</li> <li>Grupo placebo: 0,20 litros (variação: 0,12 a 0,33; p=0,38);</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Segurança</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frequência de EAs nos dois grupos foi similar;</li> <li>Febre, tosse, náusea e rinorreia foram os mais frequentes;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coorte britânica: 26,0% e 45,3% para os respectivos grupos (RR: 0,57; IC 95%: 0,48 a 0,68; p&lt;0,0001);</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Riscos de exacerbação pulmonar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Coorte americana: 27,8% no grupo ivacaftor <i>versus</i> 43,3% no grupo comparador (RR: 0,64; IC 95%: 0,58 a 0,70; p&lt;0,0001);</li> <li>Coorte britânica: 31,1% no grupo ivacaftor <i>versus</i> 55,9% no grupo comparador (RR: 0,61; IC 95%: 0,53 a 0,70).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Risco anual de morte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Coorte americana: 0,6% no grupo ivacaftor <i>versus</i> 1,6% no grupo comparador, respectivamente; RR: 0,41; IC 95%: 0,20 a 0,84; p=0,0110). Causa da morte mais frequente foi respiratória/cardiorrespiratória;</li> <li>Coorte britânica: 0,7% no grupo ivacaftor <i>versus</i> 1,4% no grupo comparador (RR: 0,52; IC 95%: 0,16 a 1,70; p=0,3882);</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Risco anual de transplante de órgão</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Coorte americana: 0,2% no grupo ivacaftor <i>versus</i> 1,1%, no grupo comparador respectivamente; RR: 0,15; IC 95%: 0,04 a 0,59; p=0,0017;</li> <li>Coorte britânica: 0,5% no grupo ivacaftor <i>versus</i> 0,9% no grupo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento no IMC (média 1,2 kg/m<sup>2</sup>; p&lt;0,001).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Após um ano de tratamento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>83% dos pacientes tratados com ivacaftor tinham concentração de cloreto no suor inferior a 60 mmol/L;</li> <li>Redução de 76% nas exacerbações pulmonares que necessitavam de tratamento com antibiótico intravenoso;</li> </ul>

Autor, data	Accurso 2010 (ACCURSO et al., 2010)	Bessanova 2018 (BESSONOVA et al., 2018)	Ronan 2017 (RONAN et al., 2018)
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> <li>O autor cita apresentar limitações estatísticas por tratar-se de um estudo pequeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potencial de confundimento;</li> <li>Ausência de visitas marcadas e de avaliações padronizadas;</li> <li>Datas imprecisas do início da terapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de um grupo controle para determinar a administração ou não de ivacaftor.</li> </ul>
Nível de evidência/grau de recomendação	1B/A	2B/B	2B/B

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; FC: fibrose cística; IC: intervalo de confiança; IDP: índice de depuração pulmonar; IMC: índice de massa corporal; RR: risco relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; US CFFPR: *US CF Foundation Patient Registry*; UK CFR: *UK CF Registry*; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto).

**Tabela 25. Continuação – Estudos incluídos para análise.**

Autor, data	Kirwan 2018 (KIRWAN et al., 2019)	O'Connor, 2016 (O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016)	Heltshe, 2015 (HELTSHE et al., 2015)	Dryden, 2016 (DRYDEN et al., 2018)
País onde estudo foi realizado	Irlanda.	Estados Unidos	Estados Unidos	Reino Unido.
Desenho	Estudo de mundo real.	Ensaio observacional, prospectivo	Ensaio observacional	Estudo retrospectivo de mundo real.

Autor, data	Kirwan 2018 (KIRWAN et al., 2019)	O'Connor, 2016 (O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016)	Heltsh, 2015 (HELTSHE et al., 2015)	Dryden, 2016 (DRYDEN et al., 2018)
População	FC a partir de 6 anos de idade, com mutação CFTR.	pacientes com idade de ≥ 6 anos, com diagnóstico confirmado de FC e com pelo menos uma mutação G551D-CFTR que iniciaram tratamento com ivacaftor.	pacientes com idade de ≥ 6 anos, com diagnóstico confirmado de FC e com pelo menos uma mutação G551D-CFTR que iniciaram tratamento com ivacaftor.	Pacientes pediátricos (≥6 anos) escoceses com fibrose cística e positivos para a mutação G551D em CFTR.
Intervenção e comparadores	Ivacaftor.	Ivacaftor.	Ivacaftor.	Ivacaftor.
Desfechos	Efeitos do tratamento com ivacaftor no ppVEF1, IMC, hospitalização por exacerbação pulmonar e uso oral intravenoso de antibiótico.	Melhora no metabolismo de ácido graxo.	<p><b>Primário:</b> Investigar a correlação de alterações promovidas pelo uso de ivacaftor sobre patógenos respiratórios associados à FC.</p> <p><b>Secundários:</b> Resposta clínica observada nos pacientes.</p>	<p><b>Primário:</b> Investigar a correlação de alterações promovidas pelo uso de ivacaftor sobre patógenos respiratórios associados à FC.</p>

Resultados	<p><b>ppVEF1 após 36 meses após tratamento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Melhora de 2,26% ao ano em pacientes &lt; 12 anos (IC 95%: 0,2 a 4,3);</li> <li>Manteve-se inalterado para os menores de 12-18 anos (IC 95%: 1,9 a 2,9);</li> <li>Diminuiu em adultos (acima de 18 anos) em 1,74% ao ano (IC 95%: -3,1 a -0,4).</li> </ul>	<p><b><u>Metabolismo de ácido graxo:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PGE-M:</b> Reduziu significativamente após tratamento (p&lt; 0,001). 29/40 participantes apresentaram redução de PGE-M na urina. Dentre os 8 participantes com altos valores de PGE-M apresentaram a maior queda após o tratamento (mediana de 47ng/mg creatinina).</li> <li><b>Ácidos graxos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Redução em percentual molar:</b> Ácido palmitoleico (16:1; p=0,02), ácido mead (20:3; p=0,006), ácido</li> </ul> </li> </ul>	<p><b><u>Alterações patológicas:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Redução:</b> <i>P. aeruginosa</i>, <i>P. aeruginosa</i> mucoide e <i>Aspergillus spp.</i> reduziram significativamente após um ano de tratamento. 27% (n=15/55) extinguiram colônias <i>P. aeruginosa</i> após o tratamento.</li> <li>Não houve diferenças significativas entre as prevalências das colônias entre um e dois anos de tratamento.</li> <li><b>Variação de categoria:</b></li> </ul>	<p><b><u>Resposta Clínica:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os pacientes (n=26), foi observada melhora significativa (p&lt;0,001) em relação ao baseline na variação média do VEF1, peso, IMC e cloreto no suor.</li> <li>Todas os participantes com sobrepeso mantiveram. Três participantes com peso adequado atingiram sobrepeso.</li> <li><b>Cloreto no suor:</b> 28% (n=5/18) mantiveram status &gt;60 mmol/L. <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento médio do VEF1 e IMC neste grupo foi de 4,2%</li> </ul> </li> </ul>
------------	--	--	---	---

Autor, data	Kirwan 2018 (KIRWAN et al., 2019)	O'Connor, 2016 (O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016)	Heltshe, 2015 (HELTSHE et al., 2015)	Dryden, 2016 (DRYDEN et al., 2018)
	<p><b>IMC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em adultos: aumentou 0,28 kg/m<sup>2</sup> por ano (IC 95%: 0,03 a 0,5);</li> <li>Em crianças: não houve alteração significativa no escore z do IMC (IC 95%: -0,01 a 0,1);</li> </ul> <p><b>Tratamento com antibiótico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No ano após o início do ivacaftor, o tratamento com antibiótico IV reduziu em 46% (IC 95%: -62,5% a -23,3%);</li> <li>Com o antibiótico oral reduziu em 49% (IC 95%: -61,1% a -32,1%);</li> </ul> <p>Redução da hospitalização</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A redução estimada foi de 33%, com média variando de 0,38 a 0,25 hospitalizações por paciente, mas essa diferença não foi significativa (IC 95%: -59,2% a 9,7%).</li> </ul>	<p>aracdônico (20:4; p=0,04), e ácido docosapentaenóico (22:5; p=0,004);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eicosadienóico (20:2) pouco redução, mas estatisticamente significativa (pré-tratamento: 0,12; IQR= 0,1,-0,15; pós tratamento: 0,14; IQR=0,11- 0,17; p=0,004);</li> <li><b>Redução em valores absolutos:</b> Não houve significância estatística quando os ácidos graxos foram analisados pelos valores absolutos (<math>\mu\text{M/L}</math>).</li> </ul> <p><b>Parâmetros clínicos:</b> Fraca correlação. Ácido aracdônico (r=0,47 [0,18 a 0,69]; p&lt;0,01).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>P. aeruginosa:</b> (p&lt;0,001);</li> <li><b>Decréscimo:</b> 27% (n=36/134).</li> <li><b>Acrescimento:</b> 5% (n=7/134).</li> <li><b>Sem alteração:</b> 68% (n=91/134).</li> <li>118 participantes com <math>\geq 3</math> colônias antes e após o tratamento, foi observada redução significativa na distribuição da frequência de colônias positivas para P. aeruginosa (p=0,014).</li> <li><b>Infecção:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Intermediária:</b> 70% (n=21/30) atingiram cura (p&lt;0,001).</li> <li><b>Persistente:</b> 10% (n=5/48) atingiram cura (p&lt;0,001).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Resposta clínica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>VEF1:</b> Houve melhoras significativas na ppVEF1 (variação média: 5,7%; IC 95%: 3,8 a 7,5; p&lt;0,001).</li> <li><b>IMC:</b> (1,0 kg/m<sup>2</sup>; 0,76 a 1,24; p&lt;0,001).</li> <li><b>Taxa de hospitalização:</b> (-0,45 admissões/paciente/ano; -0,60 a -0,30; p&lt;0,001).</li> </ul>	<p>e 1,52 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Homozigoto G551D:</b> redução de 106 mmol/L para 13 mmol/L de cloreto no suor.</li> </ul> <p><b>Administração de antibiótico:</b> Diminuição do ciclo para tratar exacerbações pulmonares em 27% dos participantes. redução da dose de reposição de enzimas pancreáticas, também em sete participantes (27%).</p>

Autor, data	Kirwan 2018 (KIRWAN et al., 2019)	O'Connor, 2016 (O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016)	Heltshe, 2015 (HELTSHE et al., 2015)	Dryden, 2016 (DRYDEN et al., 2018)
Limitações	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• População pequena</li> <li>• Variabilidade dos parâmetros analisados devido a dieta dos pacientes. Dieta não controlada no estudo.</li> <li>• Análises de idade não prevista no design original do estudo.</li> </ul> <p>Análise dos ácidos graxos no plasma sozinho em relação ao tecido podem não refletir a realidade dos níveis de ácido graxo.</p>	<p><b>Exacerbações pulmonares/paciente/ano:</b> (-0,57; -0,78 a -0,36; p&lt;0,001).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Possível viés pela coleta de dados epidemiológicos.</li> <li>• Acompanhamento e coleta de amostras entre o ano anterior e posterior ao tratamento foram diferentes.</li> <li>• Alterações nas culturas microbiológicas podem ter sido afetadas por outros medicamentos administrado concomitantemente aos participantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possível viés pela coleta de dados epidemiológicos.</li> <li>• Acompanhamento e coleta de amostras entre o ano anterior e posterior ao tratamento foram diferentes.</li> <li>• Alterações nas culturas microbiológicas podem ter sido afetadas por outros medicamentos administrado concomitantemente aos participantes.</li> </ul>
Nível de evidência/grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; FC: fibrose cística; IC: intervalo de confiança; IDP: índice de depuração pulmonar; IMC: índice de massa corporal; RR: risco relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto).

**Tabela 26. Continuação – Estudos incluídos para análise.**

Autor, data	Grasemann, 2015 (GRASEMANN et al., 2015)	Röwe, 2014 (ROWE et al., 2014)	Hebestreit, 2013 (HEBESTREIT et al., 2013)
País onde estudo foi realizado	Canada.	Canada.	Alemanha.
Desenho	Estudo observacional.	Estudo observacional.	Estudo retrospectivo.
População	Pacientes com fibrose sistita elegíveis para tratamento com ivacaftor.	Pacientes pediátricos (≥6 anos) com fibrose cística nunca tratados com ivacaftor.	Pacientes pediátricos (≥6 anos) com fibrose cística nunca tratados com ivacaftor.
Intervenção e comparadores	Ivacaftor.	Ivacaftor.	Ivacaftor.
Desfechos	Efeito da terapia com ivacaftor no óxido nítrico exalado.	<b>Primário:</b> Medidas do peso corporal, espirometria, concentração de cloreto no suor. <b>Secundários:</b> Qualidade de vida.	<b>Primário:</b> Eficácia e segurança. <b>Secundários:</b> ppVEF, medidas da função pulmonar, análise química do sangue e eventos adversos.
Resultados	<p><b>Resposta Clínica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Houve melhora significativa nos pacientes tratados com ivacaftor em relação ao baseline para CVF (<math>p=0,0003</math>), VEF (<math>p=0,0001</math>) e FEF (<math>p=0,002</math>).</li> <li>Foi observado aumento significativo de óxido nítrico fracionado exalado na população geral de pacientes tratados com ivacaftor (<math>p&lt;0,05</math>). Em pacientes pediátricos o ganho foi mais pronunciado (<math>p&lt;0,05</math>).</li> <li><b>Cloreto no suor:</b> Concentração mediana reduzida de 86 para 37 mEq/L (<math>p=0,0001</math>).</li> </ul>	<p><b>Resposta Clínica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Função pulmonar:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ppVEF1:</b> aumentando de 82,6 (DP: 25,6) para 90,1 (DP: 25,0) em seis meses (média da variação: 6,7; IC 95%: -4,9 a 8,5; <math>p=0,001</math>).</li> <li><b>Peso corporal:</b> Média da variação: 2,5 kg; IC 95%: 1,9 a 3,1; <math>p=0,001</math>.</li> <li><b>IMC:</b> Aumentou 0,8 kg/m<sup>2</sup> (IC 95%: 0,6 a 1,0; <math>p=0,001</math>).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Resposta Clínica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Função pulmonar:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>FEF:</b> Aumentando de 82,6 (DP: 25,6) para 90,1 (DP: 25,0) em seis meses (média da variação: 6,7; IC 95%: -4,9 a 8,5; <math>p=0,001</math>).</li> <li><b>ppVEF1:</b> Média relativa de variação foi de 19,7 ± 22,1 (mediana: 14,3; variação: -25,2 a 58,3%)</li> <li><b>Peso corporal:</b> Aumentou mais que 1 kg em 7 de 14 pacientes (média: 2,1 ± 2,4 kg; mediana: 1,1; variação: -0,3 a 6,3 kg; <math>p=0,005</math>)</li> </ul> </li> </ul>

Autor, data	Grasemann, 2015 (GRASEMANN et al., 2015)	Rowe, 2014 (ROWE et al., 2014)	Hebestreit, 2013 (HEBESTREIT et al., 2013)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cloreto no suor:</b> Diminuição de 102,9 (DP: 13,8) mmol/l para 55,2 mmol/l (DP: 23,6).               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Após 6 meses:</b> Manteve a diminuição (média da variação: 253,8; IC 95%: 257,7 a 249,9; p=0,001).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Qualidade de vida:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Houve melhora em todos os parâmetros.</li> <li>• <b>CFQ-R:</b> 7,4; IC 95%: 4,1 a 10,7; p=0,001.</li> <li>• <b>CFRSD:</b> 29,0; IC 95%: 211,6 a 26,4; p=0,001.</li> </ul> <p><b>SNOT:</b> 20,24; IC 95%: 20,35 a 20,13; p=0,001.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>VR/CPT:</b> Diminuiu [n=10; 12,2 ± 30,7 (% do previsto)], não foi estatisticamente significativo.</li> </ul> <p><b>Eventos adversos:</b></p> <p>Aumento de secreções brônquicas e nasais (n=3); cefaleia (n=1); dor abdominal (n=1); aumento dos níveis de bilirrubina (n=1) e aumento de AST e ALT (n=1)</p>
<b>Limitações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• População amostral pequena.</li> <li>• Não foram avaliados outros aspectos referentes ao óxido nítrico.</li> </ul>	-	-
<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b>	2B/B	2B/B	2B/B

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; FC: fibrose cística; IC: intervalo de confiança; IDP: índice de depuração pulmonar; IMC: índice de massa corporal; RR: risco relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto).

**Tabela 27. Continuação – Estudos incluídos para análise.**

Autor, data	Flume, 2017 (FLUME et al., 2018)	Staley, 2017 (STALVEY et al., 2017)	McCormick, 2019 (MCCORMICK et al., 2019)
País onde estudo foi realizado	Austrália, Estados Unidos da América, Reino Unido.	Austrália, Estados Unidos da América, Reino Unido.	Inglaterra.
Desenho	Análise <i>post hoc</i> do estudo STRIVE.	Análise post hoc do estudo GOAL e ENVISION.	Estudo prospectivo de coorte longitudinal.
População	Pacientes com fibrose cística, maiores de 12 anos e positivos para mutação em CTFR	Pacientes pediátricos com fibrose cística, de 6 a 11 anos e positivos para mutação em CTFR	Pacientes pediátricos com fibrose cística, de 6 anos e positivos para mutação em CTFR
Intervenção e comparadores	Ivacaftor vs. placebo	Ivacaftor vs. placebo	Ivacaftor vs. placebo
Desfechos	ppVEF, medidas da função pulmonar, análise química do sangue e segurança.	Variação na estatura.	Avaliar o benefício potencial do ivacaftor na qualidade de vida nasossinusal em pacientes com fibrose cística com pelo menos 1 cópia da mutação G551D.
Resultados	<p><b>Resposta Clínica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Exacerbação pulmonar:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ivacaftor (33,7%; n=28) apresentou menos episódios em relação ao grupo placebo (56,4%; n=44; p=0,004).</li> <li>○ Uma pequena parcela do grupo ivacaftor (4,8%; n=4) apresentou três ou mais episódios de exacerbação pulmonar comparado ao grupo placebo (17,9%; n=14; p=0,01).</li> <li>○ <b>Taxa de exacerbação pulmonar:</b> Redução e 57,4% em relação ao placebo (0,589 versus 1,382; RR: 0,426; IC 95%: 0,268 a 0,676; p&lt;0,001).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>GOAL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Score Z:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumento significativo após 6 meses de tratamento (p&lt;0,05).</li> <li>○ <b>Velocidade de crescimento:</b> 3 e 6 meses (p&lt;0,01). Também significativo nos períodos pré-tratamento e pós-tratamento (p&lt;0,0001).</li> </ul> </li> <li>• <b>Peso corporal:</b> Aumento em 3 e 6 meses (p&lt;0,05 e p-valor&lt;0,0001, respectivamente).</li> </ul>	<p><b>SNOT-20:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora em todos os intervalos acompanhados, mas a redução foi menor do que a diferença mínima clinicamente importante pré-especificada (0,8 em um período de 6 meses): [variação média ± desvio padrão] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>1 mês:</b> -0,25 ± 0,53, p&lt;0,01.</li> <li>○ <b>3 meses:</b> -0,29 ± 0,58, p&lt;0,01.</li> <li>○ <b>6 meses:</b> -0,21 ± 0,58, p=0,02</li> </ul> </li> <li>• <b>Sintomas rinológicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>1 mês:</b> -0,24, p &lt;0,01.</li> </ul> </li> </ul>

Autor, data	Flume, 2017 (FLUME et al., 2018)	Staley, 2017 (STALVEY et al., 2017)	McCormick, 2019 (MCCORMICK et al., 2019)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Período de exacerbação:</b> Redução no número médio de dias por paciente (13,5 versus 36,7; p&lt;0,001). Tratados com antibióticos intravenosos (18,1% versus 34,6%; p=0,02) e nos hospitalizados (13,3% versus 29,5%; p=0,01).</li> <li>● <b>Função pulmonar:</b> Não houve diferença em longo prazo (ivacaftor: 46,4% versus placebo: 47,7%) ou curto prazo (ivacaftor: 57,1% versus placebo: 53,7%)</li> <li>● <b>Sinais e sintomas sinopulmonares:</b> Redução de 42,7% em relação ao placebo (1,477 versus 2,577; IC 95%: 0,423 a 0,776; p&lt;0,001).</li> </ul> <p><b>Efeitos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tosse foi o sintoma mais frequente, seguida por variação no escarro, mal-estar/fadiga/letargia e aumento na dispneia.</li> </ul>	<p><b>EVISION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Velocidade de crescimento:</b> Maior no grupo Ivacaftor em relação a placebo: altura (p&lt;0,05) e peso (p&lt;0,001). Também valido contra o grupo tratado com placebo nas semanas 24 e 48 (p&lt;0,001 para ambos).</li> <li>● Variação maior do que para o grupo placebo na semana 48 (p&lt;0,05).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>3 meses:</b> -0,34, p &lt;0,01.</li> <li>○ <b>6 meses:</b> -0,25, p&lt;0,01.</li> <li>● <b>Sintomas psicológicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>1 mês:</b> -0,25, p &lt;0,01</li> <li>○ <b>3 meses:</b> -0,32, p &lt;0,01</li> <li>○ <b>6 meses:</b> -0,26, p &lt;0,01</li> </ul> </li> <li>● <b>Sono:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>1 mês:</b> -0,35, p &lt;0,01</li> <li>○ <b>3 meses:</b> -0,32, p &lt;0,01</li> <li>○ <b>6 meses:</b> -0,18, p =0,07</li> </ul> </li> </ul> <p>Não houve melhora no domínio facial/auditivo em nenhum ponto de tempo</p>

Limitações	
-	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Coorte não controlada e <i>baseline</i> com valores incomuns para SNOT-20.</li> <li>● SNOT-20 não foi validado para pacientes com rinosinusite crônica ligada à fibrose cística.</li> <li>● Falta de questionário de qualidade de vida para fibrose cística.</li> <li>● A melhora significativa observada nos escores totais do SNOT-20 não pode ser atribuída somente à melhora dos sintomas nasossinusais isoladamente.</li> </ul>

Autor, data	Flume, 2017 (FLUME et al., 2018)	Staley, 2017 (STALVEY et al., 2017)	McCormick, 2019 (MCCORMICK et al., 2019)
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

IC: intervalo de confiança; MQ: mínimos quadrados; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-revised*; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto); IMC: índice de massa corporal; ECR: ensaio clínico randomizado; EC: ensaio clínico; FC: fibrose cística; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; DP: desvio padrão; HR: *hazard ratio*.

## **5.6 Resultados da busca realizada (econômico)**

### **5.6.1 Seleção dos artigos**

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, 62 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram três citações para leitura na íntegra. Dessa, duas foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 28;

Tabela 28).

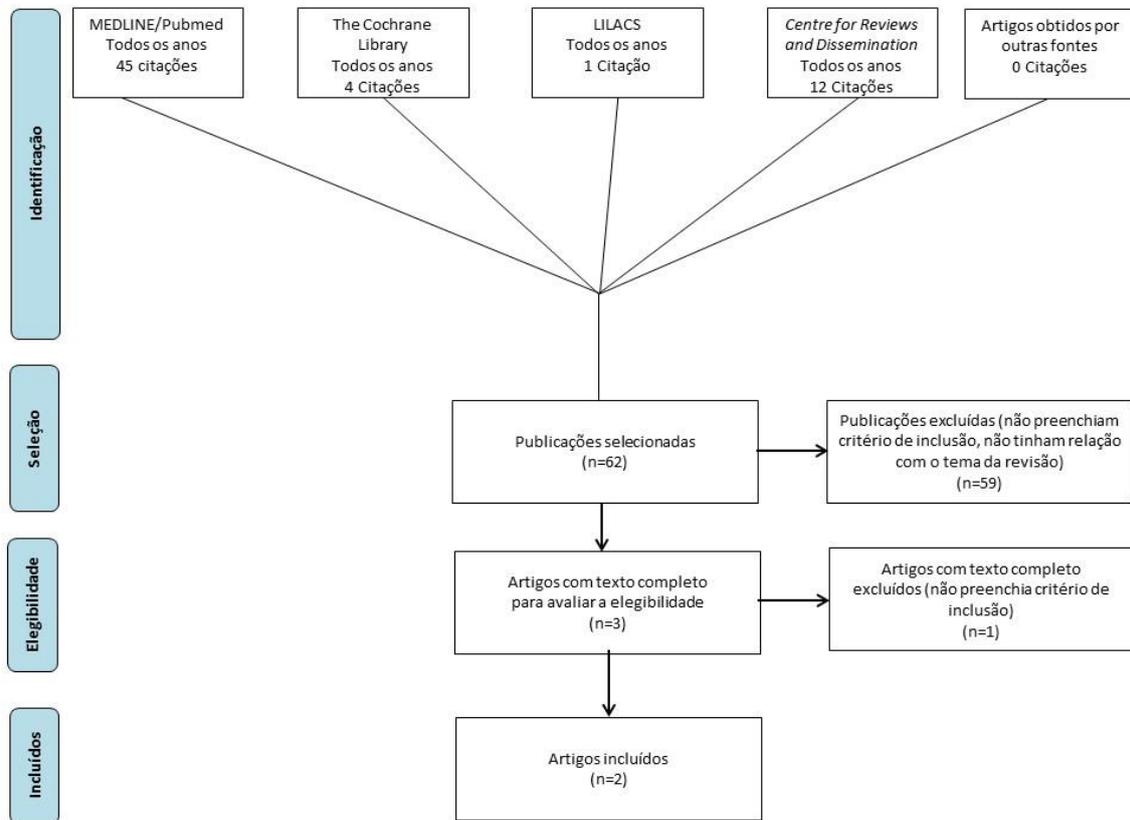


Figura 28. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 28. Estudos incluídos para análise.**

<b>Autor</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
Dilokthornsakul <i>et al.</i>	<i>Eur Respir J</i>	2016	(DILOKTHORNSAKUL; HANSEN; CAMPBELL, 2016)
Whiting <i>et al.</i>	<i>Health Technology Assessment</i>	2014	(WHITING <i>et al.</i> , 2014)

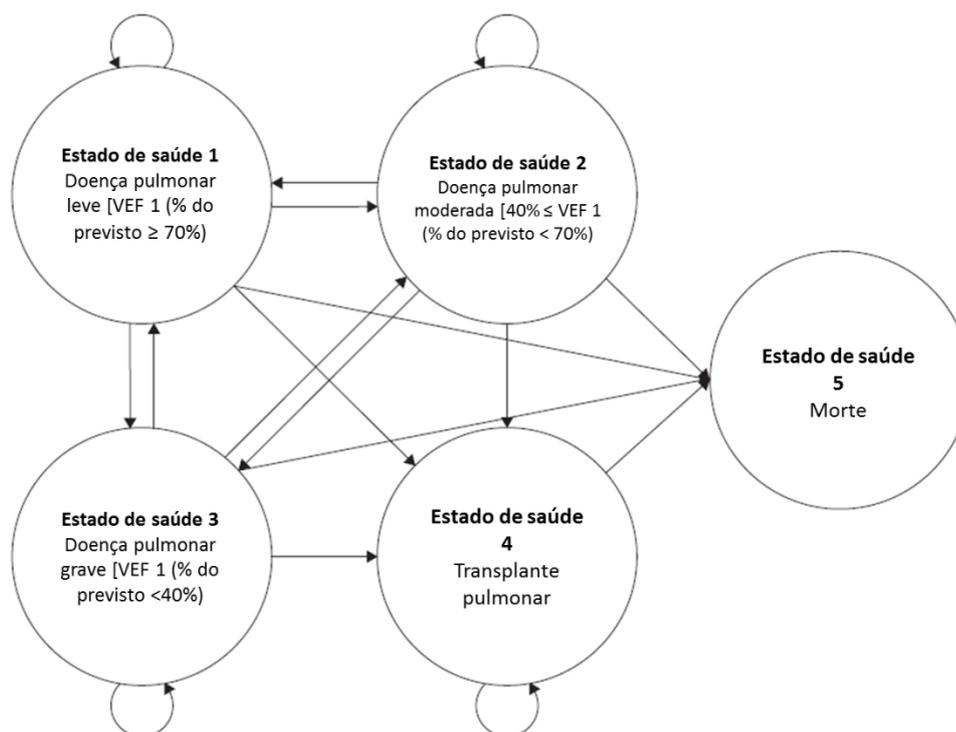
### 5.6.2 Descrição dos estudos selecionados

#### Dilokthornsakul 2016

Dilokthornsakul *et al.*, 2016 (DILOKTHORNSAKUL; HANSEN; CAMPBELL, 2016), realizaram um estudo com objetivo de prever os desfechos e o custo do ivacaftor + cuidados usuais *versus* apenas cuidados usuais em pacientes com FC com a mutação G551D.

Para isso, um modelo de Markov foi elaborado para prever a média do custo *lifetime* por paciente, a média da expectativa de vida, os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e a probabilidade de transplante pulmonar em duas opções de tratamento: ivacaftor 150 mg, duas vezes ao dia + cuidados usuais e apenas cuidados usuais. Cuidados usuais incluíram enzimas pancreáticas, antibióticos intravenosos periódicos e alfadornase. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde dos Estados Unidos. Os dados clínicos foram coletados de estudos pivotais (DAVIES *et al.*, 2013b; MCKONE *et al.*, 2014; RAMSEY *et al.*, 2011) que avaliaram a eficácia de ivacaftor.

Uma coorte hipotética de 1.000 pacientes com FC e mutação G551D, com idade acima de 25 anos, foi simulada. O modelo consistiu de três estados de saúde definidos pela função pulmonar (Figura 29): doença pulmonar leve [ppVEF1  $\geq$  70%], doença pulmonar moderada [ppVEF1 entre 40% e 70%] e doença pulmonar grave [ppVEF1 < 40%], juntamente com os estados de saúde que representam transplante pulmonar e morte.



**Figura 29. O modelo de Markov par a tratamento com ivacaftor em pacientes com fibrose cística. Dilokthornsakul, 2016. (DILOKTHORNSAKUL; HANSEN; CAMPBELL, 2016)**

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

As porcentagens de pacientes incluídos no modelo por estado de saúde foram 72%, 21% e 7% com doença pulmonar leve, moderada e grave, respectivamente. Cada paciente poderia permanecer no mesmo estado ou progredir para estados mais graves da doença. Se um paciente recebendo apenas cuidados usuais progredisse para estados mais graves, ele poderia permanecer naquele estado ou progredir para estados mais graves, transplante de pulmão ou morte. Entretanto, pacientes que foram tratados com ivacaftor poderiam passar para um estado menos grave, permanecer no mesmo estado ou progredir para um estado mais avançado. Se o paciente alcançasse o estado de transplante pulmonar, ele não poderia retornar para estados referentes ao VEF1. O impacto de ivacaftor foi estimado em um horizonte de tempo *lifetime* com ciclos de um ano de duração.

Todos os custos foram expressos em dólar americano (2013) e foi adotada uma taxa anual de desconto de 3,0%, enquanto os desfechos não foram descontados para que o impacto clínico global de ivacaftor fosse estimado. O custo considerado para ivacaftor foi de US\$ 426,72 por

comprimido. Também se estimou o impacto orçamentário, assumindo um pagador genérico e uma população de 1 milhão de vidas no EUA.

Ivacaftor foi associado a uma diminuição absoluta na probabilidade de transplante pulmonar de 18,27% [intervalos de credibilidade (ICr) 95%: 13,63 a 22,85], com uma média de 18,25 (ICr 95%: 13,71 a 22,20) anos de vida adicionais, 15,03 (ICr 95%: 11,13 a 18,73) QALYs adicionais e um custo *lifetime* incremental de US\$ 3.374.584 (ICr 95%: 651.192 a 4.634.390) (Tabela 29).

**Tabela 29. Resultados da análise do caso-base. Dilokthornsakul, 2016.** (DILOKTHORNSAKUL; HANSEN; CAMPBELL, 2016)

	Cuidados usuais	Ivacaftor + cuidados usuais	Valor incremental <sup>h</sup>
<b>Porcentagem de pacientes recebendo transplante pulmonar</b>	30,27 (27,26 a 64,31)	12,00 (8,87 a 16,18)	-18,27 (-22,85 a -13,63)
<b>Expectativa de vida estimada em anos</b>	47,79 (46,66 a 49,21)	66,04 (61,35 a 70,11)	18,25 (13,71 a 22,20)
<b>QALY estimado</b>	42,15 (41,15 a 43,37)	57,18 (53,02 a 61,19)	15,03 (11,13 a 18,73)
<b>Custo <i>lifetime</i> estimado (US\$)</b>	1.130.187 (461.764 a 3.435.325)	4.504.768 (3.442.654 a 5.892.376)	3.374.584 (1.651.192 a 4.634.390)

Dados foram apresentados como número (intervalo de credibilidade 95%). Todos os resultados estimados foram baseados em uma coorte inicial de 25 anos. QALY: ano de vida ajustado pela qualidade.

<sup>h</sup>Ivacaftor + cuidados usuais *versus* apenas cuidados usuais.

A análise de sensibilidade univariada indicou que diversos fatores poderiam influenciar na expectativa de vida incremental e nos QALYs. Estes incluíram o ppVEF1 médio em pacientes com doença pulmonar moderada, eficácia de ivacaftor em pacientes  $\geq 12$  anos, ppVEF1 médio em pacientes com doença pulmonar grave, utilidade em pacientes com doença pulmonar leve e taxa de mortalidade associada com a doença pulmonar moderada.

Para o custo incremental, o fator que mais afetou o resultado foi o custo de ivacaftor. Também se destacaram: mortalidade com a doença pulmonar grave, custo de hospitalização para doença

pulmonar grave, número de hospitalizações por ano para doença pulmonar grave e custo da visita clínica para doença pulmonar leve ou grave.

A análise do impacto orçamentário indicou que ivacaftor foi associado com aproximadamente US\$ 0,087 (ICr 95%: 0,064 a 0,111) por membro por mês para um horizonte de tempo de três anos e US\$ 0,083 (ICr 95%: 0,059 a 0,106) e US\$ 0,074 (ICr 95%: 0,052 a 0,095) para os primeiros 5 e 10 anos, respectivamente.

O estudo conclui que ivacaftor foi associado a um aumento na expectativa de vida e no QALYs em pacientes com FC e mutação G551D. O custo global em pacientes tratados com ivacaftor foi maior do que os custos observados com cuidados usuais, entretanto ivacaftor apresentou um impacto orçamentário relativamente limitado.

#### **Whiting 2014**

Whiting *et al.*, 2014 (WHITING *et al.*, 2014), realizaram uma análise de custo-efetividade para avaliar o uso de ivacaftor em pacientes com FC  $\geq$  6 anos de idade que apresentam pelo menos uma mutação G551D no gene *CFTR*.

O presente estudo foi baseado em um modelo de simulação determinístico ao nível do paciente. O efeito do tratamento com ivacaftor foi estimado com base nos resultados dos estudos de Ramsey *et al.*, 2011 (RAMSEY *et al.*, 2011) e Davies *et al.*, 2013 (DAVIES *et al.*, 2013b), previamente descritos nesse dossiê. Taxa de desconto de 3,5% foi aplicada para os custos e desfechos. O horizonte considerado foi *lifetime* para estimar os desfechos em termos de QALYs e os custos sob a perspectiva do *National Health Service* (NHS). Para esta análise, ivacaftor + tratamento usual foi comparado apenas com o tratamento usual.

Foram considerados três cenários para os efeitos em longo prazo de ivacaftor. Em todos os cenários, a ppVEF1 de pacientes tratados com ivacaftor permaneceu estável por 96 semanas e, então, três alternativas foram criadas para esses pacientes: i) cenário conservador: ppVEF1 diminuiu na mesma taxa que a população em tratamento padrão; ii) cenário intermediário: ppVEF1 diminuiu em 66% *versus* pacientes em tratamento padrão; iii) cenário otimista: ppVEF1 permaneceu estável ao longo da vida. Adicionalmente, um cenário otimista foi moldado para o subgrupo de pacientes com idade  $<$  12 anos, com pequeno dano pulmonar, onde o tratamento

com ivacaftor iria resultar na não progressão da doença, levando a uma qualidade de vida e taxas de mortalidade comparáveis à população geral, sem ou com pouco gasto no tratamento da FC.

O custo de ivacaftor considerado foi de £ 182.000. O impacto das incertezas no modelo foi avaliado por uma análise de sensibilidade probabilística. Foi conduzida ainda uma análise de impacto orçamentário para estimar o custo total para o NHS (Reino Unido), caso o ivacaftor fosse introduzido na Inglaterra.

No cenário conservador, os custos adicionais com ivacaftor somaram £ 1,6 milhões com um ganho de 1,52 anos de vida e 1,27 QALY. Com base nesses resultados, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de £ 1,27 milhões. A análise de sensibilidade probabilística indicou que a RCEI se localizaria provavelmente entre £ 980.000 e £ 1,85 milhões por QALY ganho.

No cenário otimista, os custos adicionais com ivacaftor somaram £ 1,8 milhões, com um ganho em anos de vida de 6,20 e 5,26 em QALYs, levando a uma RCEI de £ 334.775. A análise de sensibilidade probabilística indicou que o RCEI é provável de estar entre £ 284.000 e £ 401.000 por QALY ganho.

Já no cenário intermediário, os custos adicionais com ivacaftor somaram £ 1,7 milhões, com um ganho em anos de vida de 2,58 e 2,16 QALYs, levando a uma RCEI de £ 771.297. Os dados da análise de sensibilidade indicaram que a RCEI estaria entre £ 607.699 e £ 1,05 milhões por QALY ganho.

A avaliação de um cenário adicional para o subgrupo de pacientes com idade < 12 anos com pouco dano pulmonar resultou em uma RCEI entre £ 154.257 e £ 200.268 por QALY ganho. Resultado substancialmente menor quando comparado ao cenário otimista para toda a população.

O impacto orçamentário com a adição de ivacaftor para todos os pacientes com FC elegíveis mostrou que o custo total adicional (descontado) para esses pacientes seria entre £ 438 milhões a £ 479 milhões, enquanto o custo para o tratamento padrão foi em torno de £ 72 milhões.

Quando a população tratada com ivacaftor foi limitada para pacientes < 12 anos com pouco ou nenhum dano pulmonar, o custo total adicional (descontado) ficou entre £ 51 milhões a £ 113 milhões, enquanto o custo do tratamento padrão variou entre £ 9 milhões a £ 17 milhões.

O estudo concluiu que o custo de ivacaftor pode ser um obstáculo para que esse tratamento seja considerado, entretanto, ivacaftor é um medicamento-órfão, logo não há uma referência clara que indique se o seu uso seria ou não custo-efetivo.

## 5.7 Outras evidências científicas

As evidências científicas encontradas durante a busca que avaliaram o uso de ivacaftor em populações de pacientes com mutação G970R ou menores que 6 anos de idade, além de evidências com desenho *quasi*-experimental, foram descritas separadamente nessa seção. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação e servem como comparação com outros resultados.

### Taylor-Cousar 2016

Taylor-Cousar *et al.*, 2016 (TAYLOR-COUSAR *et al.*, 2016), desenvolveram um estudo de coorte, prospectivo, aberto, não randomizado e de braço único, com o objetivo de avaliar o perfil de segurança e a resposta clínica com o uso de ivacaftor em pacientes com FC e doença pulmonar grave.

Para isso, considerando os critérios de inclusão, foram selecionados apenas pacientes idade  $\geq 6$  anos, com diagnóstico confirmado de FC, com mutação em pelo menos um dos alelos G551D do gene *CFTR* e  $ppVEF1 \leq 40$  ou pacientes ativos em uma fila de espera para transplante de pulmão.

Nos pacientes selecionados, o desfecho primário investigado foi a segurança do uso de ivacaftor, determinada através da observação dos EAs do estudo. Os desfechos secundários foram as variações em  $ppVEF1$  e no peso corporal, além da incidência de exacerbação pulmonar durante o estudo.

Foram incluídos 44 pacientes que receberam no mínimo uma dose de ivacaftor. Dentre esses, 20,5% (n=9) descontinuaram o tratamento. Os motivos para a descontinuação foram transplante de pulmão (n=4), morte (n=3) ou EAs (n=2). Os EAs foram relatados por 86,4% (n=38) dos participantes, sendo o mais frequente a exacerbação pulmonar (43,2%; n=19). No entanto, também foram relatados EAs como pneumotórax, infecção de vias aéreas superiores,

hemoptise, gastroenterite, insuficiência respiratória aguda, insuficiência adrenocortical secundária, síncope, dor abdominal e anormalidade em testes hepáticos.

Em relação à eficácia clínica com o uso de ivacaftor, foi evidenciado um aumento em ppVEF1 a partir do *baseline* de 5,5 pontos em 19 pacientes que utilizaram ivacaftor durante 24 semanas. Esta variação em VEF1 em 24 semanas correspondeu a uma melhora de 18,9%, com média de melhora em VEF1 de 0,19 litros. Também houve um aumento no peso corporal, com média de 3,3 kg a partir do *baseline* até a semana 24.

Os autores concluíram que o tratamento com ivacaftor foi bem tolerado e pode beneficiar pacientes com mutação em G551D e doença pulmonar grave, uma vez que a maioria dos pacientes tiveram melhoras clínicas relevantes na função pulmonar e/ou peso corporal.

### **Estudo ARRIVAL - Rosenfeld 2018**

Rosenfeld *et al.*, 2018 (ROSENFELD et al., 2018), conduziram um ensaio clínico multicêntrico, de fase III e de braço único com o objetivo de avaliar a segurança do ivacaftor em crianças com idade menor que 24 meses com pelo menos uma mutação *CFTR*.

Foram incluídas crianças com no máximo 24 meses de idade, com diagnóstico confirmado de FC e mutação *CFTR* em pelo menos um dos alelos Gly551Asp, Gly178Arg, Ser549Asn, Ser549Arg, Gly551Ser, Ser1255Pro, ou Gly1349Asp. Foram excluídos do estudo aqueles pacientes com infecção respiratória aguda no momento da inclusão ou recente (em quatro semanas), mudanças no tratamento (inclusive antibióticos) para doença pulmonar, resultado de rastreamento de colonização com microrganismos associados a declínio rápido do status pulmonar, teste de função hepática anormal ou histórico de concentrações mais de duas vezes superiores ao limite normal de aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase ou bilirrubina, ou uso de qualquer indutor moderado ou forte ou inibidor da citocromo P450 3A nas duas últimas semanas.

As doses administradas foram baseadas no peso. Assim, crianças com peso entre 7 e <14kg receberam 50 mg de ivacaftor a cada 12 horas, e crianças com peso de ≥14 a <25kg receberam 75 mg a cada 12 horas. Os desfechos primários e secundários foram segurança e concentração de cloreto no suor, respectivamente. Variação a partir do *baseline* em medidas de crescimento,

exacerbações pulmonares, função pancreática exócrina (concentração de elastase-1 fecal), lesão pancreática (concentração sérica de tripsinogênio imunorreativo) e cultura respiratória microbiológica qualitativa para patógenos padrões de FC foram considerados desfechos exploratórios.

Apesar de incluir pacientes com idade inferior a 12 meses, este artigo reporta apenas os resultados para pacientes com idade entre 12 e 24 meses.

Foram incluídas 19 crianças. Destas, 95% (n=18) apresentaram EAs emergentes durante o tratamento. Entretanto, tais eventos foram considerados como não relacionados ou pouco prováveis de ter relação com o uso de ivacaftor. A maioria destes eventos foi leve ou moderada. Os EAs emergentes durante o tratamento mais frequentes durante as 24 semanas de estudo foram: tosse, febre, aumento da concentração de aspartato aminotransferase ou de alanino aminotransferase, rinorreia, otite média e infecção de vias aéreas superiores, conforme apresentado na Tabela 30. Quatro EAGs foram reportados em duas crianças (19%). Uma das crianças apresentou tosse persistente que levou à hospitalização por duas semanas e tratamento com antibiótico intravenoso. A outra criança foi hospitalizada três vezes: uma por eczema herpético, uma por síndrome de obstrução intestinal distal e uma por constipação. De acordo com avaliação do investigador, apenas constipação esteve provavelmente relacionada ao tratamento com ivacaftor.

As concentrações de aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase ou ambas foram três ou mais vezes superior ao limite máximo normal em 28% dos pacientes (N=5/18). Entretanto, nenhum paciente teve o tratamento descontinuado por EAs ou achados relacionados à segurança.

**Tabela 30. Eventos adversos. Rosenfeld, 2018.** (ROSENFELD et al., 2018)

	Ivacaftor 50 mg (n=19)
<b>Crianças com pelo menos um evento adverso<sup>a</sup></b>	18 (95%)
Eventos adversos graves	
Constipação <sup>b</sup>	1 (5%)
Síndrome de obstrução intestinal distal <sup>b</sup>	1 (5%)

Eczema herpético <sup>b</sup>	1 (5%)
Tosse	1 (5%)
<b>Eventos adversos emergentes durante o tratamento em ≥10% dos pacientes</b>	
Tosse	14 (74%)
Febre	7 (37%)
Aumento da aspartato aminotransferase <sup>c</sup>	7 (37%)
Aumento da alanino aminotransferase <sup>c</sup>	6 (32%)
Rinorreia	6 (32%)
Otite média	4 (21%)
Infecção de vias aéreas superiores	4 (21%)
Aumento da pressão sanguínea <sup>d</sup>	3 (16%)
Constipação	3 (16%)
Aumento da Gama-glutamil transferase	3 (16%)
Teste positivo para <i>Pseudomonas spp</i>	3 (16%)
Vômito	3 (16%)
Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	2 (11%)
Conjuntivite	2 (11%)
Desidratação	2 (11%)
Rinite	2 (11%)

<sup>a</sup> Uma criança com múltiplos eventos da mesma categoria foi contabilizada apenas uma vez nesta categoria. <sup>b</sup> Eventos observados em uma criança. <sup>c</sup> Acima dos limites normais. <sup>d</sup> Duas crianças apresentaram aumento da pressão sanguínea leve, similar ao pré e pós tratamento, e uma não cooperou durante a avaliação da pressão sanguínea.

A variação absoluta da concentração média de cloreto no suor a partir do *baseline* foi de -73,5 (SD 17,5, IC95% -86,0 a -61,0) mmol/L. A partir da segunda semana, houve redução substancial da concentração de cloreto no suor em comparação com o *baseline*: de 104,1 (SD 12,8) mmol/L para 51,8 (SD 25,9) mmol/L. Na semana 24, a concentração de cloreto no suor decresceu ainda mais, chegando a 33,8 (SD 10,8) mmol/L.

Quinze pacientes apresentaram medidas pareadas (*baseline* e semana 24) da concentração de elastase-1 fecal. Para estas crianças, a variação média absoluta no período foi de 164,7 (DP: 151,9) µg/g. Considerando que concentrações de elastase-1 fecal <50,0 µg/g indicam insuficiência pancreática, pode-se dizer que 11 crianças com medidas no *baseline* apresentavam estas condições. Seis destes pacientes apresentaram resultado na semana 24 com concentrações de elastase-1 fecal >200,0 µg/g, indicando função pancreática normal. Após 24 semanas de tratamento com ivacaftor, nenhuma das oito crianças com função pancreática normal no *baseline* desenvolveu insuficiência.

No início do estudo, o escore Z médio de peso e altura foram normais para idade, sendo mantidos ao longo do estudo. A concentração sérica de tripsinogênio imunorreativo apresentou redução de 56% (média: -647,1; SD: 339,3 ng/mL; IC 95%: -815,8 a -478,3) na semana 24. Exacerbações pulmonares foram reportadas por 42% da amostra.

Dezoito pacientes passaram por procedimento de cultura respiratória no *baseline*, destes três foram positivos para *H. influenzae* e seis foram positivos para *S. aureus* suscetível a metacilina. Todos os pacientes foram negativos para *P. aeruginosa*. Não foram notadas variações no crescimento microbiológico ao longo das 24 semanas de estudo.

Os autores concluíram que o uso de ivacaftor levou a melhoras substanciais na função da CFTR, com perfil de segurança tolerável e potencial efeito protetor do medicamento contra a disfunção pancreática exócrina progressiva. Desta forma, o diagnóstico precoce de FC antes do desenvolvimento de sintomas e o tratamento com ivacaftor pode atrasar ou minimizar o dano às funções pancreáticas e às vias aéreas.

### **Estudo KIWI - Davies 2016**

Davies *et al.*, 2016 (DAVIES *et al.*, 2016), realizaram um estudo aberto, de braço único, de fase III com objetivo de avaliar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica de ivacaftor em crianças com FC com idade entre 2 e 5 anos e uma mutação *gating* no gene *CFTR*, além de explorar a eficácia deste agente nesta população.

As crianças selecionadas para o estudo pesavam pelo menos 8 kg e apresentavam diagnóstico confirmado de FC, com mutação *gating* em pelo menos um alelo do gene *CFTR* (Gly551Asp, Gly178Arg, Ser549Asn, Ser549Arg, Gly551Ser, Gly970Arg, Gly1244Glu, Ser1251Asn, Ser1255Pro, ou Gly1349Asp). Para a mutação Gly970Arg (G970R) não é recomendado, em bula, o tratamento com ivacaftor. Entretanto, apesar de fazer parte do critério de inclusão, não houve casos de inclusão de pacientes com essa mutação do presente estudo.

Os pacientes foram selecionados de 15 hospitais nos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá. O estudo foi dividido em duas partes: A e B. Os participantes foram tratados com ivacaftor 50 mg (se apresentassem peso < 14kg) ou 75 mg (em casos de peso ≥ 14 kg) a cada 12 horas por quatro dias na parte A (para estabelecer a segurança em curto prazo das doses para avaliação subsequente na parte B) e então por 24 semanas na parte B (para avaliação da segurança e farmacodinâmica em longo prazo). As crianças poderiam participar de uma ou ambas partes do estudo. Na parte A, os pacientes tiveram acompanhamento por telefone no décimo quarto dia e uma avaliação oftalmológica na semana 12. Na parte B, os participantes foram avaliados por 28 dias para determinar a elegibilidade. Os pacientes selecionados receberam ivacaftor a cada 12 horas por 24 semanas e foram acompanhados por quatro semanas após receberem a última dose do medicamento.

Os desfechos primários avaliados foram farmacocinética e segurança, avaliados em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de ivacaftor. A avaliação de segurança consistiu da análise de EAs, variáveis laboratoriais, sinais vitais, leitura de eletrocardiograma de 12 derivações, estudos de coagulação e exames físicos e oftalmológicos. Os EAs foram monitorados ao longo do estudo, incluindo o período de *screening* e até quatro semanas após a última dose de ivacaftor na parte B. Exames oftalmológicos foram realizados no *screening* antes de cada parte do estudo, em 12 semanas após a última dose de ivacaftor na parte A e em 12 e 24 semanas na parte B.

Os desfechos secundários medidos na parte B foram variações absolutas a partir do *baseline* na concentração de cloreto no suor, peso corporal, IMC, escores Z para altura e estimativa de parâmetros de farmacocinética. Considerando o objetivo do dossiê, não serão apresentados resultados relacionados a farmacodinâmica e a farmacocinética de ivacaftor.

Na parte A do estudo, nove pacientes foram incluídos (seis meninos e três meninas) entre janeiro e março de 2013. Todos apresentavam a mutação CFTR Gly551Asp em um ou mais alelos.

164

O genótipo mais comum foi Gly551Asp/Phe508del, identificado em sete pacientes. Quatro pacientes receberam ivacaftor 50 mg e cinco receberam ivacaftor 75 mg, a cada 12 horas durante os quatro dias de tratamento e foram incluídos na análise de segurança. Desses pacientes, oito foram incluídos na parte B do estudo. O paciente não incluído na segunda parte saiu dos critérios de elegibilidade por completar seis anos entre os períodos de estudo.

Na parte B do estudo, 34 pacientes foram incluídos entre junho e setembro de 2013. Desses, 94% apresentavam mutações Gly551Asp e 6% Ser549Asn. Dez pacientes (29%) foram tratados com ivacaftor 50 mg a cada 12 horas e 24 (71%) receberam ivacaftor 75 mg a cada 12 horas. Todos os pacientes receberam pelo menos uma dose de ivacaftor. No total, 33 (97%) dos pacientes completaram as 24 semanas de tratamento, sendo que um paciente descontinuou o estudo devido a EAs.

Na parte A do estudo, oito de nove pacientes apresentaram EAs. Os únicos EAs reportados em dois ou mais pacientes foram pirexia ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; em quatro pacientes), vômito, equimose e rinorreia (todos em dois pacientes cada). Na parte B do estudo, 33 (97%) dos 34 pacientes apresentaram, ao menos, um EA. Os EAs mais comuns foram de natureza respiratória ou gastrointestinal. A maioria dos EAs foram de gravidade moderada e leve. Dois (6%) pacientes, ambos em tratamento com ivacaftor 50 mg, apresentaram EAs graves (grau  $\geq 3$ : transaminase aumentada e sepse relacionada ao acesso vascular), que foram considerados EASs.

Seis (18%) dos 34 pacientes apresentaram sete EASs. Dos pacientes em tratamento com ivacaftor 50 mg, quatro EASs ocorreram em três (30%) de 10 pacientes: exacerbação pulmonar da FC, sepse relacionada ao dispositivo, cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* e concentração aumentada de transaminases. Em pacientes que receberam tratamento com ivacaftor 75 mg, três EASs ocorreram em três (13%) dos 24 pacientes: exacerbação pulmonar da FC, vômito e convulsão. A concentração aumentada de transaminase foi o único EAS considerado relacionado ao uso de ivacaftor e o único EA que resultou na descontinuação do tratamento em estudo.

Cinco (15%) dos 34 pacientes apresentaram aumento na concentração de alanina transaminase e na aspartato transaminase para valores oito vezes acima do limite superior normal. Esses pacientes, no entanto, apresentavam histórico de concentração aumentada de transaminase antes do recrutamento e apresentavam testes de função hepática elevados no *baseline*. Em quatro dos cinco participantes, o tratamento com ivacaftor foi interrompido. Em três desses

165

pacientes, a função hepática retornou aos níveis observados no *baseline* após a interrupção do tratamento. O paciente que permaneceu no estudo descontinuou devido a EAS após 18 dias de tratamento. Nenhum paciente apresentou aumento nas concentrações de bilirrubina, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase ou sintomas clínicos relacionados ao aumento dos testes de função hepática.

Adicionalmente, oito pacientes apresentaram EAs que resultaram na descontinuação do tratamento do estudo na parte B. No grupo tratado com ivacaftor 50 mg, as principais causas de descontinuação foram laringotraqueobronquite (n=1) e vômito e sepse relacionada ao acesso vascular (n=1). No grupo tratado com ivacaftor 75 mg, as principais causas de descontinuação foram vômito (n=2), gastroenterite (n=1), indução ao vômito (n=1), tosse (n=1) e *rash* (n=1).

Não foram observados novos casos de catarata ou opacidade do cristalino ou outro achado clinicamente relevante para testes químicos, hematológicos e eletrocardiograma. A média de adesão ao protocolo de tratamento na parte B foi de 96%, com 31 pacientes com adesão de 80% ou mais. Nenhum paciente foi removido do estudo devido à falta de adesão.

Na semana 2, as concentrações de cloreto no suor em 19 pacientes com medidas do *baseline* a após o *baseline* diminuiu em uma média de 44,0 mmol/L (DP: 20,3) para uma média de 97,9 mmol/L (DP: 14,0 mmol/L;  $p < 0,0001$ ). Esse efeito foi mantido até a semana 24 com uma média da variação absoluta a partir do *baseline* de -46,9 mmol/L (DP: 26,2;  $p < 0,0001$ ). Variações similares a partir do *baseline* até a semana 24 na concentração de cloreto no suor foram recordadas em ambos grupos [-47,1 mmol/L (DP: 24,3 em pacientes que receberam dose de 50 mg;  $p = 0,002$ ) e -46,8 mmol/L (DP: 27,6 em pacientes que receberam dose de 75 mg;  $p < 0,0001$ )].

Melhora nos escores Z para peso e IMC foram similares em ambos os grupos. A média do escore Z para peso aumentou na semana dois e permaneceu ao longo das 24 semanas de tratamento [diferença de 0,2 (DP: 0,3) entre o *baseline* e a semana 24;  $p < 0,0001$ ]. De maneira similar, os escores Z para IMC aumentaram durante as 24 semanas de tratamento [diferença de 0,4 (DP: 0,4) entre o *baseline* e a semana 24;  $p < 0,0001$ ]. Os escores Z para altura foram similares do *baseline* até a semana 24 [diferença de -0,01 (DP: 0,3) entre o *baseline* e a semana 24;  $p = 0,84$ ].

O estudo concluiu que ivacaftor em doses de 50 e 75 mg é seguro em crianças com idade entre 2 e 5 anos, com FC confirmada e mutação *gating* no gene *CFTR*. Ivacaftor ainda mostrou

benefícios nutricionais significativos. Devido aos testes de função hepática elevados, recomenda-se um monitoramento frequente desses pacientes durante o tratamento.

## 6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Kalydeco® foi aprovado pela ANVISA/MS em 3 de setembro de 2018, sob o número de registro 1.3823.0002.001-4, para o tratamento de pacientes com FC com idade  $\geq$  6 anos e com um peso igual ou superior a 25 kg, que apresente uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), [s.d.]

Segundo o FDA, o Kalydeco® é indicado para o tratamento da FC em pacientes com idade  $\geq$  6 meses que apresentam uma mutação genética responsiva ao ivacaftor com base em dados clínicos e/ou ensaios in vitro. Caso o genótipo do paciente seja desconhecido, é necessário realizar um teste genético para detectar mutações no gene *CFTR*. A dosagem recomendada para o tratamento é de 150 mg a cada 12 horas. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2015) Além disso, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomenda o uso de Kalydeco® no tratamento de pacientes com FC com idade  $\geq$  1 ano e com uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. (EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), 2012)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais regulatórias e de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que investigassem o Kalydeco® na seguinte base:

- *Therapeutic Goods Administration* (Austrália): Kalydeco® é recomendado para o tratamento de pacientes com FC, com pelo menos 6 anos de idade, que apresentem mutação G551D ou outra mutação *gating*. (AUSTRALIAN GOVERNMENT. DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING. THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION (TGA), 2017)

## 7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CUSTO-EFETIVIDADE

### 7.1 Objetivo

Realizar uma análise para avaliar a relação custo-benefício do Kalydeco® (ivacaftor) em combinação com o tratamento padrão (SOC) comparado ao SOC sozinho para o tratamento da FC em pacientes com idade  $\geq 6$  anos com uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

### 7.2 População-alvo

Pacientes com idade  $\geq 6$  anos com FC com uma das seguintes mutações *gating* no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R no Brasil.

### 7.3 Horizonte da análise

O horizonte de tempo analisado foi o tempo de vida, pois a FC é uma doença sistêmica rara, genética, de múltiplos órgãos, que começa no útero, está presente no nascimento e progride ao longo da vida de um paciente.

### 7.4 Perspectiva

Essa análise de custo-efetividade considera a perspectiva do sistema de saúde pública. Isso inclui custos médicos diretos para medicamentos, procedimentos, exames laboratoriais, tratamentos para eventos adversos e efeitos diretos à saúde dos pacientes. É bem entendido que existe um alto ônus da doença em termos de custos sociais para o paciente e seus familiares; no entanto, os custos sociais não são incluídos na análise; portanto, o modelo pode subestimar o valor do Kalydeco® para pacientes e suas famílias.

## 7.5 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada no modelo é o Kalydeco® (ivacaftor) + tratamento padrão (SOC). Atualmente, existe atualmente uma grande necessidade não atendida de pacientes que sofrem de FC, pois não existem tratamentos comparadores que abordem a causa subjacente da doença. Nesta base, somente o tratamento padrão foi definido como o comparador para a análise atual. O objetivo do tratamento padrão é minimizar a sintomatologia da doença, podendo incluir: tratamentos terapêuticos de suporte, incluindo antibióticos orais, injetáveis ou inalados, solução hipersalina inalada, alfa-dornase, suplementos nutricionais, enzimas pancreáticas, agentes antifúngicos, corticosteróides e fisioterapia.

## 7.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e benefícios, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE CIÊNCIA-TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014) Embora esteja em conformidade com as diretrizes brasileiras de avaliação de tecnologias em saúde, deve-se observar que as taxas de desconto não diferenciais tradicionais minimizam o impacto de toda a vida terapias que proporcionam benefícios no futuro. Como o Kalydeco® é levado ao longo da vida de um paciente e as melhorias de sobrevivência ocorrem muito no futuro, os benefícios da terapia são fortemente descontados e o denominador no cálculo do custo por QALY é desproporcionalmente impactado pela taxa de desconto assumida. Esse alto grau de sensibilidade à taxa de desconto escolhida nas avaliações de terapias ao longo da vida foi reconhecido pelas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, incluindo o Instituto Nacional de Saúde da Holanda (ZORGINSTITUUT NEDERLAND, 2016), bem como o Tesouro do Reino Unido HM (HM TREASURY, 2018), ambos que suportam uma menor taxa de desconto para resultados de saúde. O cenário que analisa o impacto do desconto diferencial foi incluído no modelo de custo-efetividade.

## 7.7 Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- Sobrevida prevista média
- Anos de vida
- Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
- Proporção de tempo gasto em estados ppVEF1
- Alteração cumulativa na média de ppVEF1
- Proporção de pacientes submetidos a transplante de pulmão
- Tempo médio até o transplante, entre os transplantados

Os objetivos econômicos incluídos foram os custos médicos diretos totais, incluindo recursos médicos diretos usados para o tratamento do paciente, como custo de medicamentos, custo de exames e procedimentos para acompanhamento do paciente em ambiente ambulatorial ou hospitalar e custos de exacerbação. Os custos indiretos e os custos diretos não médicos não foram incluídos na análise.

## **7.8 Estrutura do modelo**

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com  $\geq 6$  anos de idade com FC com mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, usando Kalydeco® (ivacaftor) mais tratamento padrão versus tratamento padrão sozinho.

Um modelo de simulação individual (ou seja, micro-simulação) foi desenvolvido no Microsoft Excel®. A estrutura de microsimulação é adequada para modelar pacientes com FC, pois captura a heterogeneidade da doença e rastreia características específicas do paciente dependentes do tempo e efeitos do tratamento que influenciam a sobrevida.

Duas coortes de tratamento com características de linha de base idênticas são simuladas por amostragem aleatória, com substituição, dos perfis de risco disponíveis de pacientes com FC. No caso base e nas análises dos cenários, um total de 2.000 perfis de pacientes são simulados para cada coorte, pois esse é o número de perfis necessários para obter resultados estáveis do modelo (ou seja, resultados do modelo que, no nível da coorte, não mude significativamente se o tamanho da amostra tiver aumentado além de 2.000 pacientes). O uso de coortes idênticas

garante que quaisquer diferenças nos resultados modelados entre as duas coortes sejam atribuíveis ao tratamento recebido e não às diferenças nas características da linha de base do paciente.

A extrapolação da sobrevida é baseada num modelo de Cox proportional hazards (CPH) desenvolvido por Liou et al. (2001) utilizando (LIOU et al., 2001) dados de registro de pacientes nos Estados Unidos (United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry - US-CFFPR). Este modelo estabelece a relação entre a probabilidade de sobrevida e nove fatores de risco para os pacientes com FC: idade, gênero, ppVEF1, número de EPx (exacerbações pulmonares) por ano, infecções (*Staphylococcus aureus* [S. aureus] e *Burkholderia cepacia* [B. cepacia]), diabetes, z-score de peso-para-idade e suficiência pancreática. Os valores para essas nove características são atribuídos a cada paciente simulado na linha de base e atualizados à medida que os pacientes passam pelo modelo. Previsões individualizadas de morte são feitas durante cada ciclo, dependendo dessas características do paciente.

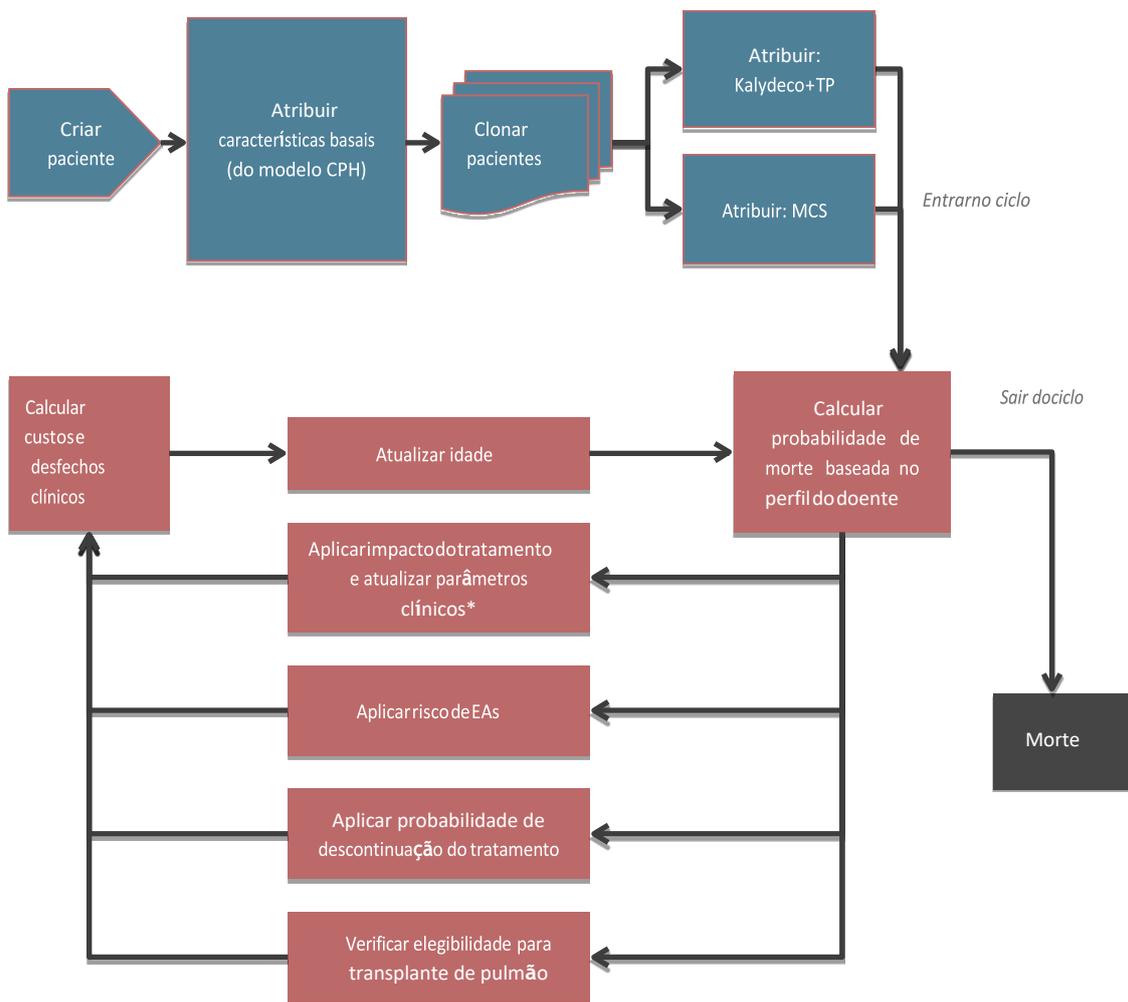
As diferenças de sobrevida estimadas pelo modelo para a coorte de Kalydeco® + tratamento padrão versus tratamento padrão apenas, resultam das diferenças a curto e longo prazo na função respiratória (ppVEF1), na condição nutricional (z-score de peso-para idade) e no número de EPx, já que, tal como observado nos ensaios clínicos relevantes, (DAVIES et al., 2013b; DE BOECK et al., 2014; RAMSEY et al., 2011) Kalydeco® demonstrou ter um efeito positivo nestes três fatores de risco. Estes fatores influenciam a projeção da expectativa de vida de cada paciente simulado, bem como a qualidade de vida (utilidades) e os custos acumulados ao longo da vida destes pacientes.

O modelo captura a jornada de cada paciente simulado em momentos discretos, conhecidos como ciclos. A duração dos ciclos no modelo é de 4 semanas nos dois primeiros anos de simulação, a fim de capturar os resultados a curto prazo observados nos ensaios clínicos relevantes do Kalydeco®. A duração do ciclo de um ano é usada posteriormente, a fim de minimizar o tempo para executar o modelo de micro-simulação.

Para cada paciente simulado são atualizados, a cada ciclo, os seguintes parâmetros: idade, ppVEF1, z-score de peso-para-idade, ocorrência de EPx, elegibilidade e ocorrência de transplante pulmonar, desenvolvimento de diabetes, ocorrência de EAs e descontinuação do tratamento. A probabilidade de morte, que depende de alguns desses parâmetros é, por consequência, também atualizada a cada ciclo levando em consideração o percurso do paciente

até este momento. Custos e utilidades são aplicados em cada ciclo do modelo com base nas características do paciente.

Uma vez simulado o percurso individual de cada paciente até à morte, o modelo apresenta as respectivas curvas de sobrevida e reporta a média de anos de vida, anos de vida ajustados pela qualidade e custos para Kalydeco® + tratamento padrão e para tratamento padrão apenas, bem como os respectivos resultados incrementais, como a Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI). A Figura 30 apresenta o desenho do modelo do modelo de microsimulação.



**Figura 30. Estrutura do modelo de micro simulação**

## 7.9 Características iniciais da população

Como descrito acima, as previsões de sobrevivência são baseadas em um modelo de CPH que relaciona a sobrevivência a nove características clínicas. Portanto, são necessários valores para essas nove características na linha de base para a população de pacientes que entra no modelo. Quatro das características - idade, sexo, escore z de peso e idade e ppVEF1 - foram obtidas de pacientes com mais de 6 anos de idade que participaram de três ensaios clínicos de fase III: KONNECTION, STRIVE e ENVISION (DAVIES et al., 2013b; DE BOECK et al., 2014; RAMSEY et al., 2011).

A Tabela 31 mostra um resumo das características da linha de base dos pacientes que servem de base para as coortes simuladas no modelo de custo-efetividade. O relatório do Registro Brasileiro de FC 2016 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) inclui estatísticas resumidas para a população brasileira de FC, mas não é possível ter acesso aos dados individuais de cada paciente. Assim, em uma análise de sensibilidade, os perfis de pacientes do estudo foram filtrados com base na idade, ppVEF1 e escore z de peso para a idade, de modo que a coorte resultante correspondesse de maneira mais semelhante à população de FC no Registro Brasileiro. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

**Tabela 31. Características da população em ensaio clínico e no Registro Brasileiro**

Parâmetro	População dos ensaios clínicos, n = 252 (DAVIES et al., 2013b; DE BOECK et al., 2014; RAMSEY et al., 2011)	População do Registro Brasileiro 2016 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)
<b>Idade média</b>	21,35	13,84
<b>ppVEF1</b>	70,81%	76,81%
<b>% de homens</b>	49,60%	52,0%
<b>Escore z de peso para idade</b>	-0,25	-1,18

\* Foi suposto que todos os pacientes apresentavam insuficiência pancreática.

A taxa de EPx ocorrida no ano anterior à linha de base, necessária como uma entrada para estimar o risco de mortalidade, foi prevista com base no ppVEF1 e na idade, usando a relação

derivada de Whiting et al. (WHITING et al., 2014) de 2004, dados do US CFFPR publicados por Goss et al. (GOSS; BURNS, 2007) Foi estimado que todos os pacientes possuíam insuficiência pancreática no início do estudo, uma vez que a maioria dos pacientes com mutações *gating* no gene CFTR apresenta insuficiência pancreática na primeira infância. (MCKONE; GOSS; AITKEN, 2006) Para características adicionais necessárias para calcular o risco de mortalidade basal (isto é, CFRD e status de infecção respiratória), os valores basais foram atribuídos para refletir a prevalência no relatório do Registro Brasileiro de CF 2016. O status basal de infecção respiratória por *S. aureus* e *B. cepacia* foi atribuído com base na idade dos pacientes no início do modelo, usando estimativas de prevalência específicas por idade. As estimativas de prevalência para essas características no relatório do Registro Brasileiro não são específicas para mutações.

## 7.10 Dados de clínicos

Os dados clínicos foram divididos em 3 categorias. São elas:

1. Mortalidade
2. Progressão da doença e efeito do tratamento
3. Qualidade de vida (utilidades, em inglês, *utilities*)

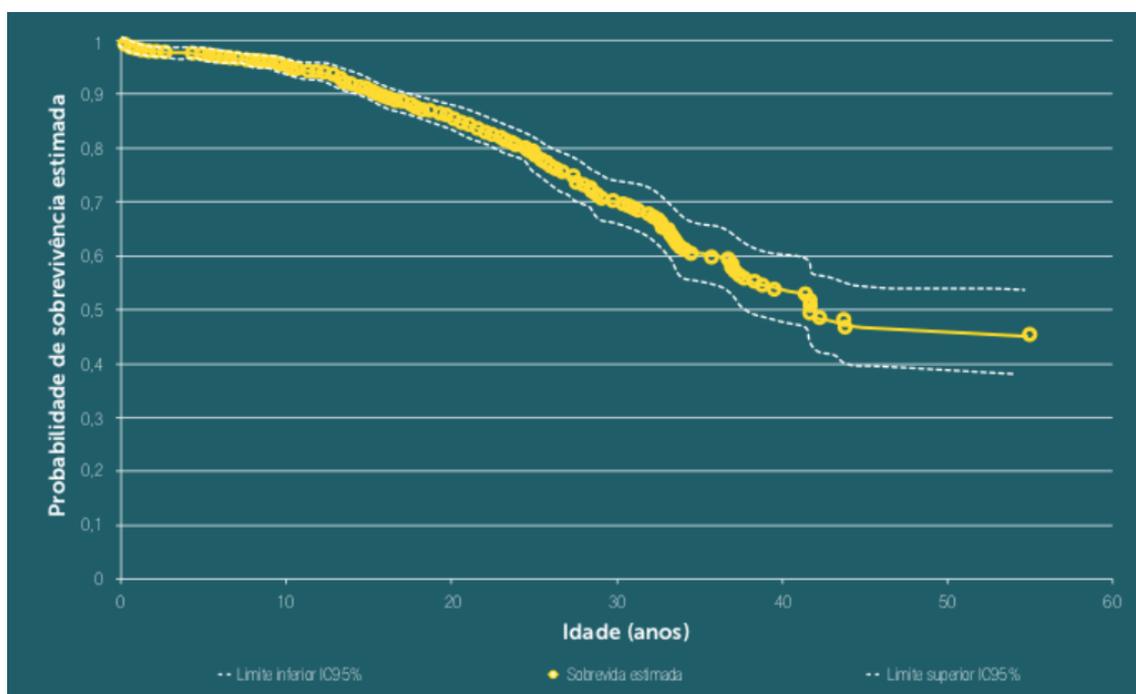
### 7.10.1 Mortalidade

A projeção da curva de sobrevida para cada paciente gerado pelo modelo é baseada na combinação de duas fontes de dados: Curva de sobrevida global da população de FC no Brasil (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) e modelo de CPH publicado por Liou et al. (2001) (LIOU et al., 2001). O estudo de Liou et al. (LIOU et al., 2001) relaciona a probabilidade de sobrevida em 5 anos de pacientes com FC e os 9 fatores de risco já apresentados: idade, sexo, ppVEF1, número anual de EPx, infecções por *S. aureus*, infecções por *B. cepacia*, diabetes, escore z de peso e idade e suficiência pancreática. Essa metodologia possibilita que a mortalidade seja impactada por diferenças nas características individuais dos pacientes que evoluem ao longo do tempo.

### **Derivação da Função de Sobrevida para pacientes com FC**

Dados completos de sobrevivência não estão disponíveis no relatório mais recente do Registro Brasileiro de CF (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a), pois muitos dos pacientes seguidos ainda estão vivos no final do período do estudo. Portanto, para derivar uma curva de referência que forneça probabilidades de sobrevivência ao longo da vida, as equações paramétricas foram ajustadas aos dados de sobrevivência observados no registro. Essas curvas projetadas foram usadas para estimar o risco de mortalidade de fundo em pacientes com FC.

A curva de Kaplan-Meier publicada no registro brasileiro de 2016 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) foi digitalizada usando o software Engauge, um software de digitalização que permite a construção eficiente e precisa dos dados com base na curva original (Figura 31). Os dados individuais foram gerados com base nas curvas digitalizadas e no número de pacientes em cada coorte, seguindo a metodologia descrita por Ishak et al. (2013) e Tierney et al. (2007). (ISHAK et al., 2013; TIERNEY et al., 2007)



**Figura 31. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier no Brasil: registro Brasileiro de FC (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)**

A distribuição de Gompertz foi utilizada no ajuste paramétrico da função de sobrevivência, pois esta mostrou ter o melhor ajuste.

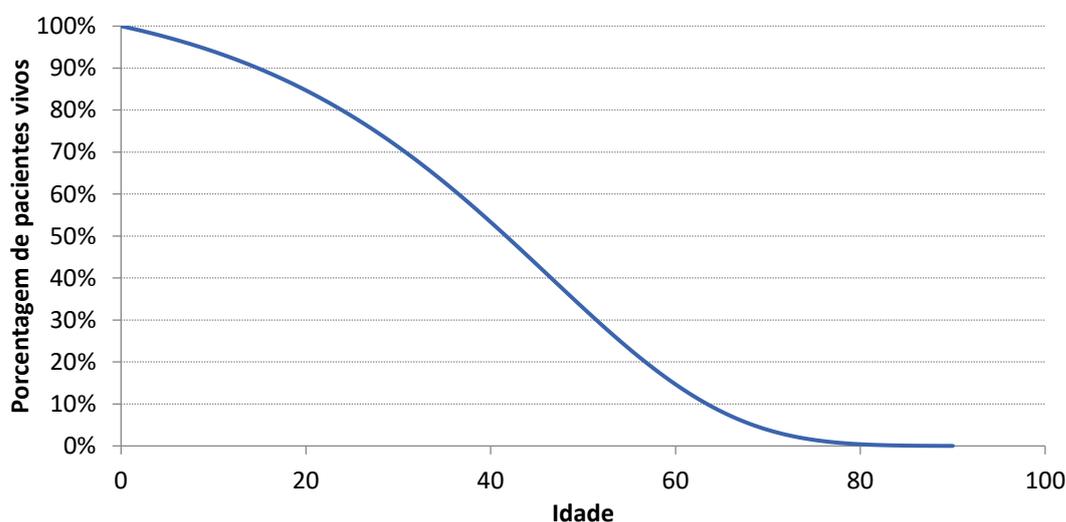
Os parâmetros da função de sobrevivência com base na função Gompertz usada no modelo de custo-efetividade estão descritos na

**Tabela 32.** A Figura 32 mostra a respectiva função.

**Tabela 32. Parâmetros da distribuição de Gompertz usados para projeções de sobrevivência - com base na população de CFRI (todos os genótipos)**

Parâmetros*	Valor
Mediana (anos)	41,66
Forma	0,0513

\* Função de sobrevivência Gompertz:  $S(t) = \left(\frac{1}{2}\right)^{\left(\frac{1-e^{shape \times t}}{1-e^{shape \times median}}\right)}$



**Figura 32. Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz - com base na população REBRAFC**



### ***Impacto das Características Individuais dos Pacientes na Sobrevida***

A função de sobrevida acima descrita foi utilizada para obter o risco de morte da população de pacientes com FC no Brasil. Para estimar a mortalidade de um paciente em particular, a função de hazard (risco) correspondente à função de sobrevivência acima descrita foi modificada para permitir incorporar as características individuais dos pacientes e o seu impacto no risco de morte, de acordo com o modelo CPH publicado por Liou et al. (2001). (LIU et al., 2001) Liou et al. desenvolveram um modelo baseado em dados de 11.630 pacientes com FC, seguidos no Registro de pacientes dos Estados Unidos (US CFFPR) entre 1993–1998, com idades compreendidas entre 5,5 e 71,1 anos. Os resultados da análise identificaram nove características preditivas da probabilidade de morte em cinco anos: idade, ppVEF<sub>1</sub>, gênero, z-score de peso-para-idade, suficiência pancreática, diabetes, infecção por *S. aureus*, infecção por *B. cepacia* e número de EPx por ano.

Os valores de referência para cada uma dessas características (isto é, características médias da linha de base) são usados para fazer o ajuste da curva de sobrevivência do Registro Brasileiro para um paciente individual no modelo na linha de base. Os valores de referência utilizados na equação do CPH foram derivados do relatório do Registro Brasileiro de CF de 2016 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a), sempre que possível. As covariáveis incluídas em Liou et al. modelo, bem como os respectivos coeficientes e valores de referência, estão descritos na Tabela 33.

Embora o modelo CPH não tenha sido atualizado desde sua publicação em 2001, em 2015, os autores publicaram uma atualização da regressão logística que foi originalmente publicada juntamente com o modelo CPH em 2001. (LIU; ADLER, 2015) A regressão logística utilizou dados de 1993-2010 da CFFPR dos EUA e permitiu concluir que, embora houvesse mudanças mínimas nos coeficientes, os fatores preditivos de mortalidade em pacientes com FC foram mantidos estáveis. Assim, considerou-se apropriado usar o modelo CPH publicado em 2001 em simulações de modelos. Vale ressaltar que, embora o modelo CPH de Liou et al. (2001) foi estimado com base em uma amostra de pacientes de vários genótipos, a presença de zero, um ou dois alelos F508del foi testada como covariável e não foi obtida significância estatística, indicando que o efeito do genótipo homocigoto F508del na mortalidade é mediada pelas características fenotípicas identificadas como preditores significativos.

**Tabela 33. Covariáveis, coeficientes e valores de referência do modelo CPH**

Covariável	Coeficiente	SE	Valor de Referência (média)
Idade (por ano)	0,011	0,0049	13,84
ppVEF1 (por ponto percentual)	-0,042	0,0025	76,81
Sexo (feminino = 1)	0,15	0,074	52,0%
Escore z de peso para idade	-0,28	0,041	-0,65
Suficiência pancreática (sim = 1)	-0,14	0,23	20,6%*
Diabetes mellitus (sim = 1)	0,44	0,098	4,1%
<i>S. aureus</i> (sim = 1)	-0,25	0,09	7,0%
<i>B. cepacia</i> (sim = 1)	1,41	0,19	8,0%
Número anual de EPx (máximo 5)	0,35	0,024	1,7
EPx × <i>B. cepacia</i>	-0,28	0,06	0,136

Fontes: Liou et al. (2001), Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

Obtido de Liou et al. (2001) (LIOU et al., 2001)

Abreviações: CPH = riscos proporcionais de Cox; SE = erro padrão; ppVEF1 = volume expiratório forçado previsto em porcentagem em um segundo; *S. aureus* = *Staphylococcus aureus*; *B. cepacia* = *Burkholderia cepacia*; EPx = exacerbações pulmonares

\* Estimado com base na porcentagem de pacientes que não necessitam de enzimas pancreáticas

Na análise de Liou et al. (LIOU et al., 2001) os fatores de risco acima descritos foram medidos unicamente no baseline e as alterações ao longo do tempo não foram, portanto, consideradas. Por esta razão o modelo CPH é implementado de forma distinta no baseline e nos ciclos seguintes.

No baseline, as características individuais do paciente simulado são comparadas com as características de referência (Tabela 33) de forma a permitir calcular o hazard individual. Mais especificamente, o hazard de morte inicial de um determinado paciente simulado ( $h_{i0}$ ) é calculado como o produto entre o hazard médio inicial de morte da população de referência com idade igual à do paciente simulado ( $h_{\bar{x}0}$ ) e a razão de riscos (hazard ratio) desse paciente em particular ( $HR_i$ ) no baseline:

$$h_{i0} = h_{\bar{x}0} HR_i$$

Com a razão de riscos definida como:

$$HR_i = e^{\beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_9(x_9 - \bar{x}_9)}$$

onde  $\beta_j$  é o coeficiente do fator de risco  $j$  tal como reportado por Liou et al.,  $x_j$  é o valor basal do indivíduo em particular para o fator de risco  $j$  e  $\bar{x}_j$  é o valor de referência (ou seja, valor médio do Registro Brasileiro de CF) para o fator de risco  $j$ .

A idade não é incluída no cálculo do risco no baseline uma vez que o próprio hazard médio inicial de morte da população de referência ( $h_{\bar{x}_0}$ ) já é condicional à idade basal do paciente individual. Este hazard médio condicional à idade é calculado como

$$h_{\bar{x}_0} = \lambda \gamma t^{\gamma - 1}$$

onde  $\lambda$  e  $\gamma$  são os parâmetros da função de sobrevivência de Gompertz acima descritas e  $t$  é a idade do paciente individual no baseline.

Nos ciclos seguintes, à medida que os fatores de risco dos indivíduos evoluem no tempo torna-se necessário atualizar o hazard de morte do indivíduo em particular. Na prática, isso é feito seguindo a metodologia acima descrita para o hazard individual de morte no baseline mas substituindo os valores de referência (Tabela 33) pelos valores equivalentes desse mesmo indivíduo no início do ciclo anterior. Em outras palavras, a equação acima descrita para calcular a razão de risco individual ( $HR_i$ ) é modificada substituindo  $\bar{x}_j$  pelo o risco do indivíduo no ciclo anterior para obter o risco no ciclo atual.

Supõe-se que o risco de morte, específico para idade e sexo, estimado pelo modelo para cada paciente com FC, nunca seja menor que o da população em geral, e essa restrição foi imposta ao modelo. As tabelas de mortalidade para a população geral no Brasil utilizadas no modelo foram extraídas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), [s.d.]

A probabilidade de morte por ciclo é calculada usando a seguinte fórmula:

$$p = 1 - e^{-h \cdot t}$$

onde  $h$  é o hazard anual de morte calculado em determinado ciclo e  $t$  é a duração do ciclo (em anos).

Assim, a probabilidade de morte de cada indivíduo em cada ciclo estimada de acordo com os métodos acima descritos, é comparada com o número aleatório previamente extraído para determinar se o indivíduo morre ou não a cada ciclo.

### ***Estimação da Sobrevida Global***

A sobrevida global é calculada contando o número de pessoas de idade  $i$  em risco (isto é, o número de pessoas ainda vivas que no baseline tinham idade  $i$ ), depois contando o número de mortes com idade  $i$  e repetindo este processo para cada idade. Com base nestes dados, a curva de sobrevida é calculada utilizando a fórmula *product-limit* de KM:

$$S(t) = S(t - 1) \times \left(1 - \frac{n \text{ deaths } (t-1,t)}{n \text{ at risk } (t - 1, t)}\right)$$

onde a sobrevida no momento zero ( $S(0)$ ) é 100%. Esta fórmula ilustra a metodologia utilizada no modelo para gerar a curva de sobrevida e mediana de sobrevida de cada coorte (Kalydeco® + tratamento padrão e tratamento padrão apenas).

### **7.10.2 Progressão da doença e efeito do tratamento**

As características clínicas dos pacientes com impacto na probabilidade de morte são atualizadas a cada ciclo. Adicionalmente, a ocorrência de eventos relevantes como EAs, descontinuação de tratamento com Kalydeco® e transplante de pulmão são também avaliadas a cada ciclo. A seguir temos uma descrição detalhada destes pontos.

#### ***Atualização das Características Clínicas dos Pacientes***

Gênero, infecção por *S. aureus*, infecção por *B. cepacia* e suficiência pancreática são variáveis que assumimos ser constantes ao longo do tempo. Idade e diabetes são variáveis atualizadas a

cada ciclo e que evoluem de forma independente do tratamento que o indivíduo está sujeito. A  $ppVEF_1$ , o número anual de EPx e o z-score peso-para-idade variam ao longo do tempo e podem diferir de acordo com o tratamento que o paciente está sujeito.

### Diabetes

Cada paciente sem diabetes no baseline, pode, potencialmente, desenvolver diabetes em qualquer um dos ciclos seguintes. A taxa de incidência anual é utilizada para calcular se tal evento ocorre ou não.

Os dados sobre incidência de diabetes para pacientes com FC no Brasil não estão disponíveis no registro; foi utilizado um estudo de pacientes no Registro de FC do Reino Unido para os anos de 1996 a 2005, conforme relatado por Adler et al. (2008). (ADLER et al., 2008) Este foi um estudo longitudinal em que 50 clínicas de FC participaram e acompanharam 8.029 pacientes com idades entre 0 e 64 anos, dos quais 526 pacientes desenvolveram diabetes durante 15.010 anos de acompanhamento. A incidência, por faixa etária e sexo, relatada neste estudo e assumida no modelo de custo-efetividade é apresentada na Tabela 34.

**Tabela 34. Anual de diabetes por gênero e idade na população com FC no Reino Unido (todos os genótipos, por pessoa-ano)**

Classe Etária (Anos)	Homens	Mulheres
6–9	0,008	0,016
10–19	0,039	0,060
20–29	0,049	0,071
30–39	0,065	0,072
40+	0,051	0,029

Fonte: Adler et al. (2008) Abreviaturas: FC = fibrose cística (ADLER et al., 2008)

### $ppVEF_1$



Com base nos resultados dos ensaios clínicos, assume-se que Kalydeco® tem dois impactos na ppVEF<sub>1</sub>, sendo ambos incluídos no modelo: 1. aumento agudo do ppVEF<sub>1</sub> imediatamente após o início do tratamento e 2. diminuição da taxa de declínio da função respiratória a longo prazo (até a morte).

#### 1. Aumento na ppVEF<sub>1</sub> no curto prazo

Os pacientes que iniciaram o Kalydeco® com 6 a 11 anos de idade têm um aumento de 12,5 pontos percentuais em ppVEF<sub>1</sub> após 24 semanas de tratamento, com base nos resultados do ENVISION controlados por placebo (DAVIES et al., 2013b) e pacientes com mais de 12 anos de idade tiveram um aumento de 10,6 pontos percentuais no ppVEF<sub>1</sub> após 24 semanas de tratamento com base nos resultados controlados por placebo do STRIVE (RAMSEY et al., 2011).

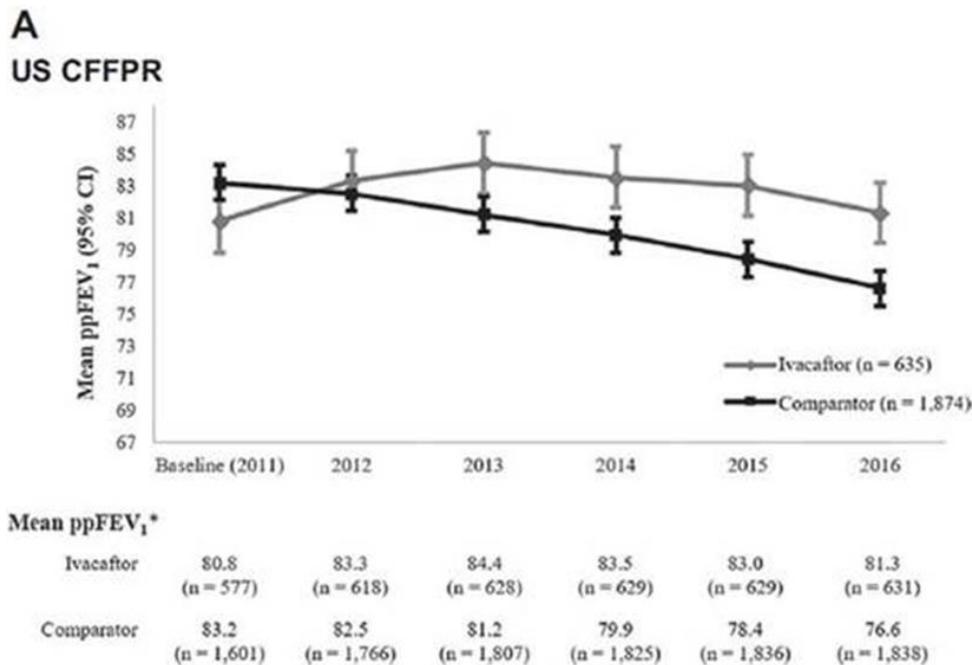
#### 2. Diminuição do declínio na função respiratória no longo prazo

Após a semana 24, assume-se que a ppVEF<sub>1</sub> diminui ao longo do tempo em todos os pacientes simulados.

O declínio do ppVEF<sub>1</sub> ao longo do tempo, relacionado à idade, em pacientes tratados apenas com o tratamento padrão, foi obtido de um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, realizado nos EUA e no Canadá. Este estudo envolveu 4.161 adultos com dados coletados de 1994 a 2005 e 4.866 crianças/adolescentes de 0 a 17 anos, com dados coletados de 1994 a 1997; o estudo envolveu todos os genótipos (KONSTAN et al., 2007, 2012b)

O efeito do Kalydeco® na taxa de declínio do ppVEF<sub>1</sub> a longo prazo foi calculado usando os dados da função pulmonar da coorte de progressão da doença do estudo de segurança observacional de longo prazo (VOLKOVA et al., 2019). A coorte americana do estudo avaliou a progressão da doença em pacientes com FC tratados com Kalydeco® em um cenário do mundo real por até 5 anos. As análises dos EUA incluíram 635 pacientes tratados com Kalydeco® e 1874 pacientes não tratados no grupo comparador que foi seguido do ano 1 ao ano 5. Os resultados mostraram uma função pulmonar melhor preservada em pacientes tratados com Kalydeco® por até 5 anos vs.

comparadores comparados entre pacientes com medições de ppVEF1 não ausentes no ano basal e no ano 5 (VOLKOVA et al., 2019). Os resultados desta análise estimam um declínio médio de 2 pontos percentuais no ppVEF1 em pacientes tratados com Kalydeco®, em comparação com um declínio de 5,9 pontos percentuais no ppVEF1 em pacientes comparados tratados com o padrão de atendimento, de 2012 a 2016; uma redução relativa de 66% na taxa de declínio do ppVEF1 devido ao Kalydeco® (Figura 33).



**Figura 33. Diminuição do ppVEF1 em pacientes tratados com Kalydeco® + tratamento padrão em comparação com o tratamento padrão**

Fonte: Volkova et al. (2019). (VOLKOVA et al., 2019)

O efeito Kalydeco®, em termos de ppVEF1, é relatado na Tabela 35.

**Tabela 35. Diminuição da taxa de declínio de ppVEF1 em pacientes tratados com Kalydeco® + tratamento padrão em comparação com o tratamento padrão**

Idade	TP	Iniciam Kalydeco®+ TP entre os 6-11 anos	Iniciam Kalydeco® + TP com idade 12+
6-8	-1,12	-0,38	N/A

9–12	-2,39	-0,81	-0,81
13–17	-2,34	-0,80	-0,80
18–24	-1,92	-0,65	-0,65
25+	-1,45	-0,49	-0,49

Fontes: TP 6-17 anos, Konstan et al. (2007); (KONSTAN et al., 2007) TP 18+, Konstan et al. (2012); (KONSTAN et al., 2012b)

Kalydeco® + TP diminuiu 66%, Volkova et al. (2019). (VOLKOVA et al., 2019)

Abreviações: ppVEF1 = porcentagem prevista de volume expiratório forçado no primeiro segundo; TP = tratamento padrão

### Exacerbações Pulmonares (EPx)

O modelo de simulação rastreia o EPx que requer tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos de EPx que são preditivos de sobrevida em pacientes com FC (LIOU et al., 2001). A taxa anual de EPx em pacientes tratados apenas com o tratamento padrão é calculada no modelo de custo-efetividade com base na relação entre a taxa anual de EPx e o ppVEF1 estimado por Goss et al. (2007) (GOSS; BURNS, 2007) e Whiting et al., (WHITING et al., 2014) com base nos dados do US CFFPR 2004:

$$taxa\ anual\ EPx = ae^{-bxppFEV1}$$

No modelo, são consideradas duas equações: uma para pacientes com idade inferior a 18 anos ( $a = 8,594$ ;  $b = 0,035$ ) e outra para pacientes adultos ( $a = 3,789$ ;  $b = 0,026$ ). A taxa de exacerbação é atualizada a cada ciclo para refletir as alterações de ppVEF1.

Para pacientes com mais de 12 anos de idade, assume-se que o Kalydeco® + tratamento padrão reduz a taxa de EPx que requer antibióticos IV em 44,2% (taxa de proporção: 0,558) (RAMSEY et al., 2011). O modelo avalia o EPx que requer antibioticoterapia IV e/ou hospitalização; no entanto, apenas a taxa de EPx que requer antibióticos IV da STRIVE (RAMSEY et al., 2011) é usada para fins de modelagem. STRIVE (RAMSEY et al., 2011) não calculou a razão de taxa de EPx que requer antibioticoterapia IV e/ou hospitalização, mas como a maioria dos eventos de EPx está associada a hospitalizações e/ou uso de antibióticos IV, a taxa de taxa de EPx que requer antibióticos IV é usado. Além disso, o estudo não foi desenvolvido para detectar diferenças nos resultados de EPx que requer antibióticos IV e EPx que requerem hospitalizações. Portanto, a diferença de EPx que requer antibióticos IV entre o grupo de tratamento e o placebo não é significativa devido à baixa incidência de eventos no estudo, dado a pequena quantidade de

185

pacientes. A taxa de 0,558 usada no modelo é conservadora, pois a diferença para todos os eventos de EPx entre os dois grupos foi significativa, com uma taxa de 0,426 (IC 95%: 0,26, 0,676). Essa eficácia do tratamento é observada durante 48 semanas durante o STRIVE (RAMSEY et al., 2011), que foram mantidas durante a extensão *open-label* PERSIST (MCKONE et al., 2014). Em McKone et al. (MCKONE et al., 2014), é relatado que a taxa anualizada de EPx permaneceu abaixo da taxa do grupo placebo STRIVE durante as 144 semanas de tratamento, sem evidência de redução do efeito com o tempo. Portanto, é apropriado aplicar a taxa ao longo de 144 semanas (denominada “curto prazo” no modelo), bem como o “longo prazo” (semanas 144+).

#### Z-score de peso-para-idade

Para o escore z de peso para a idade superior a 12 anos tratado com o tratamento padrão Kalydeco® +, houve um aumento de 0,3192 no escore z às 24 semanas no estudo STRIVE. (RAMSEY et al., 2011)

Para os pacientes que iniciaram o tratamento com Kalydeco® entre 6 e 11 anos, relataram um aumento de 0,2730 no estudo ENVISION. (DAVIES et al., 2013b)

Nos anos seguintes e no final da vida, supõe-se que o escore z de peso para a idade permaneça constante, independentemente do tratamento.

#### Adesão ao Tratamento e Descontinuações

As taxas de descontinuação assumidas no modelo nas primeiras 24 semanas foram obtidas nos respectivos ensaios clínicos. A Tabela 36 mostra a taxa anual de descontinuação.

**Tabela 36. Taxa anual de descontinuação (por pessoa-ano)**

Período de Tempo após iniciação de Kalydeco®	Iniciam Kalydeco® + TP entre os 6-11 anos	Iniciam Kalydeco® + TP com idade 12+
1ª-24ª semanas	0,000	0,079

<b>25<sup>a</sup>-96<sup>a</sup> semana</b>	0,035	0,064
<b>Após 96 semanas</b>	0,000	0,000

Fontes: Estudo STRIVE, Estudos ENVISION e Estudo PERSIST. (DAVIES et al., 2013b; MCKONE et al., 2014; RAMSEY et al., 2011) Abreviaturas: TP = tratamento padrão

Uma vez que o tratamento com Kalydeco<sup>®</sup> é descontinuado, o modelo assume que o paciente é tratado com o tratamento padrão até o final de sua vida, e os parâmetros clínicos seguem a jornada dos pacientes no tratamento padrão.

Se um paciente com mais de 6 anos interromper o Kalydeco<sup>®</sup> durante as primeiras 24 semanas de tratamento, o aumento agudo de ppVEF1 será retido até a semana 25, como o resultado da eficácia dos dois estudos (ENVISION (DAVIES et al., 2013b) e STRIVE (RAMSEY et al., 2011)) foram baseadas em análises de intenção de tratar e, portanto, as medidas de eficácia são responsáveis pela descontinuação. Por outro lado, se a descontinuação ocorrer entre as semanas 25 e 96 após o início do tratamento, o aumento agudo de ppVEF1 será removido no próximo ciclo. O aumento agudo no escore z de peso para a idade é removido se um paciente interromper a qualquer momento durante as primeiras 96 semanas de tratamento com Kalydeco<sup>®</sup> + tratamento padrão. Depois que um paciente interrompe Kalydeco<sup>®</sup> + tratamento padrão, presume-se que ele continue recebendo tratamento padrão pelo resto da vida.

A taxa média de aderência nos ensaios clínicos, com base nos dados de responsabilidade do tablet, foi de 95,26% (RAMSEY et al., 2011). No caso base do modelo, presume-se que a conformidade com o Kalydeco<sup>®</sup> seja a observada em um cenário do mundo real (80%). A conformidade com Kalydeco<sup>®</sup> com dados de mundo real é baseada nos resultados de um estudo de coorte retrospectivo realizado por Suthoff et al (2016). (SUTHOFF et al., 2016) Este estudo farmacoepidemiológico analisou o impacto do Kalydeco<sup>®</sup> na utilização de recursos de saúde por meio da análise de dados de reivindicações dos EUA. O estudo constatou que entre 79 pacientes diagnosticados com FC e prescreveram Kalydeco<sup>®</sup> entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de julho de 2014, a taxa média de posse de medicamentos foi de 0,8.

Apesar da adesão menor do que a observada em contextos de estudo, este estudo demonstrou benefícios clínicos consistentes com os relatados em estudos clínicos e outros estudos

observacionais. Por exemplo, Suthoff et al. observaram uma redução de 49,9% na proporção de pacientes com internação por todas as causas após o início do Kalydeco® (p = 0,021). (SUTHOFF et al., 2016) Isso é muito semelhante à redução observada no EPx que requer antibióticos IV e/ou internações observadas com o uso do Kalydeco® em um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo: redução de 55% sobre período de 48 semanas em comparação com o placebo. (RAMSEY et al., 2011)

### Transplante de Pulmão

De acordo com opinião de especialistas são elegíveis para o transplante:

- Pacientes com VEF1 <30% ou declínio acentuado do VEF1;
- Exacerbação grave que requer internação em unidade de terapia intensiva;
- Maior frequência de exacerbações infecciosas;
- Pneumotórax recorrente ou refratário;
- Hemoptise recorrente não controlada com embolização; pacientes com insuficiência respiratória em oxigenoterapia,
- Pacientes com hipercapnia, e
- Pacientes com hipertensão pulmonar.

Para fins de modelagem, supõe-se que pacientes com ppVEF1 <30% sejam elegíveis para transplante de pulmão. Entre os pacientes elegíveis, apenas uma proporção de pacientes elegíveis para transplante de pulmão recebe um devido a muitos fatores, incluindo requisitos de lista de espera, disponibilidade de um órgão doador compatível e o estado de saúde do paciente. No entanto, o modelo não é capaz de estimar qual paciente recebe um transplante nesse nível de detalhe. Em vez disso, a porcentagem de pacientes elegíveis que recebem um transplante de pulmão foi estimada em 20,8%, com base em dados do relatório do UK CF Registry 2016, que indicou que entre 221 pacientes com dados de revisão anual avaliados para transplante, 46 receberam um transplante de pulmão. (TRUST, [s.d.]) A probabilidade resultante é aplicada igualmente a todos os pacientes que atingem o limiar de ppVEF1 de 30.

As consequências de receber um transplante de pulmão dentro do modelo são: alteração da função utilidade (qualidade de vida), custos adicionais, descontinuação do Kalydeco® e alteração do risco de morte. Nenhum custo adicional associado ao Kalydeco® é acumulado. Presume-se que a mortalidade pós-transplante de pulmão seja de 15,2% no primeiro ano após o transplante e de 5,4% para cada ano subsequente. Essas estimativas foram derivadas de dados coletados da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão de 2017 (ISHLT). (SNELL et al., 2017)

### Eventos Adversos (EAs)

Foram considerados no modelo todos os EAs (excluindo EPx que é modelado separadamente) que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos pacientes no braço Kalydeco® e para os quais se verificou uma diferença entre os grupos tratados com Kalydeco® e placebo  $\geq 1\%$  no estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011).

As taxas de ocorrência destes EAs foram obtidas do ENVISION (DAVIES et al., 2013b) para pacientes entre 6-11 anos e do estudo STRIVE (RAMSEY et al., 2011) para pacientes com idade superior a 12 anos. As probabilidades ao longo de 24 semanas foram convertidas em taxas anuais para serem usadas como *inputs* do modelo, conforme apresentado na Tabela 37.

**Tabela 37. Taxa anual de incidência de efeitos adversos**

EA	Pacientes com 6-11 anos em tratamento com Kalydeco® + TP	Pacientes com 12+ anos em tratamento com Kalydeco® + TP	Pacientes com 6-11 anos em tratamento com TP	Pacientes com 12+ anos em tratamento com TP
Dor orofaríngea	0,339	0,249	0,181	0,231
Congestão nasal	0,231	0,249	0,181	0,181
Infecção do trato respiratório superior	0,285	0,282	0,087	0,181
Dor abdominal	0,181	0,185	0,132	0,148
Nausea	0,000	0,185	0,087	0,132

Cefaleia	0,339	0,282	0,181	0,198
Tontura	0,000	0,138	0,000	0,014
Rash	0,087	0,170	0,132	0,057

Fontes: 6-11 anos: Estudo ENVISION; 12+: STRIVE. (DAVIES et al., 2013b; RAMSEY et al., 2011)

Abreviaturas: EA = efeito adverso; TP = tratamento padrão

### 7.10.3 Qualidade de vida: utilidades

A qualidade de vida foi avaliada no estudo central; STRIVE (RAMSEY et al., 2011), utilizando vários instrumentos específicos e um instrumento genérico - Qualidade Europeia de Vida e Cinco Dimensões (EQ-5D). Com base nesses dados e nas informações individuais de pacientes de ensaios clínicos, Solem et al. (2016) (SOLEM et al., 2016) estimaram uma equação que define a relação entre a utilidade (escores EQ-5D) e dois fatores de risco: ppVEF1 e a ocorrência de EPx. A relação estimada é a seguinte:

$$U = \beta_0 + \beta_1 \times ppVEF1 + \beta_2 ppFEV^2 + \beta_3 \times EPx$$

onde U é o score de utilidade obtido através de EQ-5D, PEx é uma variável binária que indica se o paciente está ou não num período de EPx e  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , e  $\beta_3$  são coeficientes do modelo.

**Tabela 38. Parâmetros e erro-padrão estimados para a equação de utilidade**

Parâmetro	Coefficiente	SE
$\beta_0$	0,686	0,067
$\beta_1$	0,535	0,193
$\beta_2$	-0,274	0,135

Fonte: Estimado utilizando metodologia de Solem et al. (2016) (SOLEM et al., 2016); Abreviaturas: SE = erro-padrão

O modelo aplica a desutilidade de experimentar uma exacerbação de -0,070 por 30 dias (SOLEM et al., 2016). A utilidade pós-transplante de pulmão assumida no modelo foi estimada por Anyanwu et al. (2001) (ANYANWU et al., 2001) O estudo transversal realizado por Anyanwu et al. mediram a qualidade de vida de 255 pacientes pós-transplante de pulmão único ou bilateral em transplantes de pulmão e coração em 4 de 7 locais especializados em transplante de pulmão no Reino Unido. Os resultados do estudo para os 79 pacientes de transplante pulmonar bilateral, utilizados no modelo, estão descritos na Tabela 39.

**Tabela 39. Utilidades Pós-Transplante**

<b>Tempo Pós-transplante, Meses</b>	<b>Utilidade Média</b>
<b>0–6</b>	0,75
<b>7–18</b>	0,83
<b>19–36</b>	0,81
<b>&gt; 36</b>	0,82

Fonte: Mendonça et al. (2014) (MENDONÇA et al., 2014) ; Anyanwu et al. (2001) (ANYANWU et al., 2001)

### **7.11 Dados de custo**

Os custos hospitalares foram obtidos por meio de pesquisa no banco de dados do SUS, para o ano de 2017, pelo CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES). (DATASUS, [s.d.]) Esses dados foram segmentados entre o custo de exacerbação e outros custos, e o custo de exacerbação considerou apenas o procedimento de 'TRATAMENTO DE FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES' (03.03.14.002-0), e os demais procedimentos foram classificados como "outros custos". A partir dos dados disponíveis, é possível calcular o custo médio de exacerbação por paciente, de acordo com as faixas etárias de interesse. Para “outros custos”, o custo médio por paciente não foi segmentado por faixa etária, pois não havia procedimentos registrados para determinadas faixas etárias no banco de dados. (Tabela 40 e

Tabela 41)

O mesmo racional foi usado para o cálculo do custo médio do paciente ambulatorial, porém neste caso foi possível realizar a segmentação do custo por faixa etária. (Tabela 42)

A premissa adotada foi: 110% do custo para VEF1 < 40; 100% para VEF1 entre 40 e 69; 90% para VEF1 > 70.

**Tabela 40. Custo médio por exacerbação**

<b>Faixa etária</b>	<b>ppVEF1 &lt; 40</b>	<b>40 &lt; ppVEF1 &lt; 69</b>	<b>ppVEF1 &gt; 70</b>
<b>6-11 anos</b>	R\$ 2.752,48	R\$ 2.502,26	R\$ 2.252,03
<b>12-19 anos</b>	R\$ 3.470,84	R\$ 3.155,31	R\$ 2.839,78
<b>20-24 anos</b>	R\$ 1.922,54	R\$ 1.747,77	R\$ 1.572,99
<b>25-29 anos</b>	R\$ 2.388,36	R\$ 2.171,23	R\$ 1.954,11
<b>30-34 anos</b>	R\$ 1.128,99	R\$ 1.026,35	R\$ 923,72
<b>35-39 anos</b>	R\$ 4.769,03	R\$ 4.335,49	R\$ 3.901,94
<b>40-44 anos</b>	R\$ 4.373,97	R\$ 3.976,33	R\$ 3.578,70
<b>45-100 anos</b>	R\$ 1.856,76	R\$ 1.687,96	R\$ 1.519,17

**Tabela 41. Custo médio anual hospitalar (outros custos, exceto o custo da exacerbação), por faixa etária**

<b>Faixa etária</b>	<b>ppVEF1 &lt; 40</b>	<b>40 &lt; ppVEF1 &lt; 69</b>	<b>ppVEF1 &gt; 70</b>
<b>6-11 anos</b>	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
<b>12-19 anos</b>	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
<b>20-24 anos</b>	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
<b>25-29 anos</b>	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
<b>30-34 anos</b>	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
<b>35-39 anos</b>	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
<b>40-44 anos</b>	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
<b>45-100 anos</b>	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37

**Tabela 42. Custo médio anual ambulatorial, por faixa etária**

<b>Faixa etária</b>	<b>ppVEF1 &lt; 40</b>	<b>40 &lt; ppVEF1 &lt; 69</b>	<b>ppVEF1 &gt; 70</b>
<b>6-11 anos</b>	R\$ 11.550,53	R\$ 12.833,92	R\$ 14.117,32
<b>12-19 anos</b>	R\$ 16.906,69	R\$ 18.785,21	R\$ 20.663,73
<b>20-24 anos</b>	R\$ 17.391,75	R\$ 19.324,17	R\$ 21.256,58
<b>25-29 anos</b>	R\$ 16.284,79	R\$ 18.094,21	R\$ 19.903,63
<b>30-34 anos</b>	R\$ 17.550,78	R\$ 19.500,86	R\$ 21.450,95
<b>35-39 anos</b>	R\$ 10.959,27	R\$ 12.176,97	R\$ 13.394,66
<b>40-44 anos</b>	R\$ 15.009,71	R\$ 16.677,46	R\$ 18.345,21
<b>45-100 anos</b>	R\$ 8.904,94	R\$ 9.894,38	R\$ 10.883,82



Além disso, foi considerado o preço de aquisição do Kalydeco® em R\$ 67.863,80 por pacote, considerando o CMED agosto/2019 (PMVG 18%). Cada embalagem é fornecida por 28 dias e são necessárias 13 embalagens por um ano de tratamento. O custo total anual do Kalydeco® é de R\$ 882.229,40.

Não é realista supor que o preço do Kalydeco® permanecerá constante por todo o horizonte da vida, o que pode levar décadas para alguns pacientes simulados no modelo, especialmente devido ao provável advento de opções genéricas que entram no mercado no vencimento da patente. Portanto, o modelo assume o impacto de participantes genéricos assim que a patente da Kalydeco® expirar. O tempo para perda de exclusividade do Kalydeco® é de 12 anos. No Brasil, os medicamentos genéricos por lei devem ser 35% mais baratos que o produto de referência e, na prática, geralmente são 60% mais baratos. Dessa forma, presume-se que a redução de preço seja de 60% a cada ano após o vencimento da patente, com base na literatura publicada sobre as tendências de preços no Brasil (GENERIC AND BIOSIMILARS INITIATIVE, 2014).

#### **Custos anuais de monitoramento de Kalydeco®**

Os requisitos de monitoramento especificados nas informações de prescrição do Kalydeco® são testes de função hepática e visitas oftalmológicas; esses custos foram aplicados apenas a pacientes que receberam Kalydeco® + tratamento padrão. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), [s.d.]) Os custos de monitoramento foram estimados usando dados do DataSUS, para o ano de 2017, para o CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]).

O pacote de testes da função hepática inclui testes para concentrações de aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e bilirrubina no momento do início do Kalydeco® e nos 3, 6, 9 e 12 meses seguintes. Nos anos seguintes, ainda é necessário um pacote de testes da função hepática por ano. O custo do monitoramento é de R\$ 6,03 por pacote de testes da função hepática.

Em relação ao oftalmologista, é necessária uma visita por ano (CODPRECED: 02.11.06.010-0 - FUNDOSCOPIA e 03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA NO CUIDADO ESPECIAL). O custo do monitoramento de R\$ 13,37 por visita do oftalmologista.

### Custos de transplante pulmonar

Os custos do transplante pulmonar foram obtidos na base de dados do SUS, para o ano de 2017, pelo CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]). Os custos de transplante de pulmão e acompanhamento são mostrados na Tabela 43. O custo em um ano após o transplante foi estimado em R\$ 123.211,25 (incluindo transplante e acompanhamento).

**Tabela 43. Custo médio anual ambulatorial, por faixa etária**

Procedimento	Custo
Procedimento de transplante	R\$ 94.595,60
Acompanhamento do primeiro ano	R\$ 28.615,65
Acompanhamento do segundo ano	R\$ 19.156,29
Acompanhamento do terceiro ano	R\$ 19.156,29
Anos 4-10 Acompanhamento	R\$ 16.795,92
10 anos ou mais de acompanhamento	R\$ 16.017,69

### Custos de tratamento de efeitos adversos

Os custos do tratamento de eventos adversos foram obtidos na base de dados do SUS, para o ano de 2017, pelo CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]), como mostra a Tabela 44.

**Tabela 44. Custos de tratamento de efeitos adversos**

Procedimento	Custo
Dor orofaríngea	R\$ 21,93

---

<b>Congestão nasal</b>	R\$ 10,00
<b>Infecção do trato respiratório superior</b>	R\$ 1.025,56
<b>Dor abdominal</b>	R\$ 10,00
<b>Náusea</b>	R\$ 35,51
<b>Dor de cabeça</b>	R\$ 10,00
<b>Tontura</b>	R\$ 10,00
<b>Erupção cutânea</b>	R\$ 10,00

---

## 7.12 Resultados

Como resultado, o modelo simulou uma mediana de sobrevida prevista de 53,79 anos com o Kalydeco® + tratamento padrão, em comparação com apenas 36,47 anos apenas com o tratamento padrão, dando uma extensão média de vida de 17,32 anos. Este é um aumento relativo de 47% na expectativa de vida.

No horizonte da vida, o tratamento com Kalydeco® + tratamento padrão resulta em um aumento de 3,54 anos de vida (LY) e um aumento de 3,57 anos de vida ajustado pela qualidade (QALY), considerando a taxa de desconto anual de 5%, conforme descrito em

Tabela 45. A Figura 34 mostra as curvas de sobrevivência da coorte, resultado da metodologia explicada na seção Mortalidade.

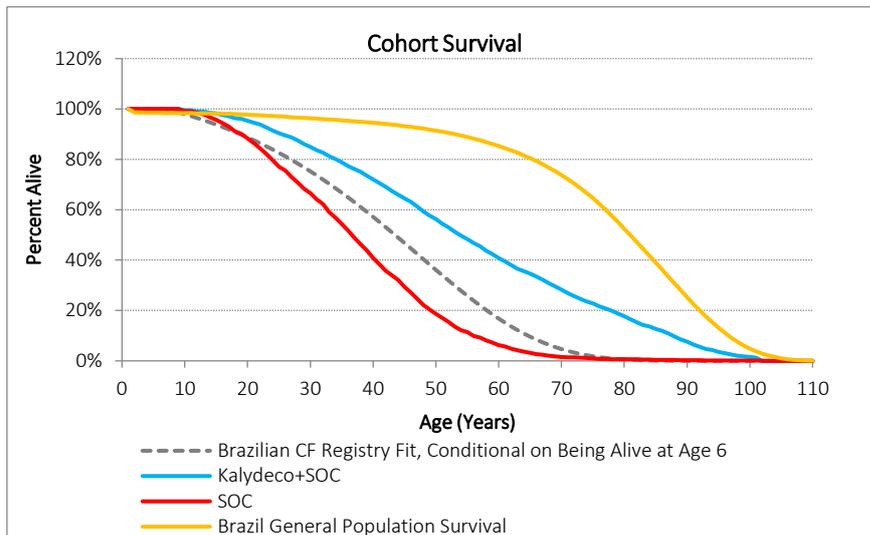


Figura 34. Resultados gráficos de sobrevivência da coorte

**Tabela 45. Kalydeco®+ tratamento padrão vs. tratamento padrão - Resultados em Saúde no Caso Base**

Desfecho	Kalydeco® + tratamento padrão	Tratamento padrão	Incremental
Sobrevida prevista média (anos)	53,79	36,47	17,32
Anos de vida	14,38	10,84	3,54
Anos de vida não descontados	36,50	19,59	16,91
Anos de vida ajustados à qualidade (QALYs)	13,28	9,71	3,57
Alteração cumulativa média de ppVEF1	-10,48	-30,34	19,86
Média anual de mudança de ppVEF1 por ano	-0,29	-1,55	1,26
Tempo médio com ppVEF1 ≥ 90%	7,38	1,01	6,36
Tempo médio com ppVEF1 entre 70% e 90%	14,43	3,78	10,65
Tempo médio com ppVEF1 entre 40% e 70%	13,72	10,49	3,24
Tempo médio com ppVEF1 <40%	0,97	4,31	-3,34
Tempo médio para ppVEF1 = 90	33,49	3,49	30,00
Tempo médio para ppVEF1 = 70	48,49	7,49	41,00
Tempo médio para ppVEF1 = 40	94,99	24,49	70,50
Número total de exacerbações pulmonares	13,38	20,38	-7,00
Taxa anual de exacerbações pulmonares	0,37	1,04	-0,67
Média de horas totais perdidas devido a exacerbações	0	0	0
Porcentagem de pacientes com diabetes	74,7%	58,8%	15,9%
Porcentagem de pacientes com S. aureus	7,9%	7,9%	0,0%
Porcentagem de pacientes com B. cepacia	8,9%	8,9%	0,0%
Porcentagem de transplante pulmonar	0,4%	4,6%	-4,2%
Taxa anual de transplantes de pulmão	0,00	0,00	-0,002
Média de anos até o transplante pulmonar	41,42	23,44	17,982

O modelo destaca que o tratamento com o Kalydeco® + tratamento padrão comparado apenas com o tratamento padrão, não apenas aumenta os anos de vida, mas permite que os anos de vida sejam vividos em estados de saúde em que a função respiratória é menos comprometida; onde os custos associados, por ano de vida, são mais baixos e a qualidade de vida é mais alta. O Kalydeco® + tratamento padrão pode aumentar potencialmente o número de anos vivendo com ppVEF1 > 70% e ppVEF1 < 90% em 10,6 anos e diminuir a proporção de pacientes submetidos a transplante de pulmão de 4,6% para 0,4%

Os resultados em termos de custos estão detalhados na Tabela 46. A maioria dos custos está associada ao medicamento Kalydeco®. Nas demais classes, embora os benefícios clínicos proporcionem uma economia para uma melhoria no ppVEF1, essa economia é contrabalançada pelos custos associados ao acompanhamento durante os anos de vida adicionais.

**Tabela 46. Kalydeco® + tratamento padrão vs. Tratamento padrão - Resultados de Custos no Caso Base**

Custo	Kalydeco®+ Tratamento Padrão	Tratamento Padrão	Incremental
<b>Kalydeco®</b>	R\$ 7.036.949	R\$ 0	R\$ 7.036.949
<b>Custos médicos diretos</b>	R\$ 278.730	R\$ 228.032	R\$ 50.699
<b>Gestão de Doenças, relacionadas à EPx</b>	R\$ 12.055	R\$ 23.780	-R\$ 11.725
<b>Gestão de Doenças, atendimento hospitalar (não relacionados a EPx)</b>	R\$ 17.581	R\$ 13.641	R\$ 3.940
<b>Gestão de Doenças, atendimento ambulatorial</b>	R\$ 244.255	R\$ 184.042	R\$ 60.214
<b>Gestão de Doenças, outros</b>	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
<b>Transplante de pulmão</b>	R\$ 220	R\$ 4.470	-R\$ 4.250
<b>Gerenciamento de eventos adversos</b>	R\$ 4.332	R\$ 2.098	R\$ 2.234
<b>Testes de monitoramento</b>	R\$ 286	R\$ 0	R\$ 286

Indireto	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
<b>Total</b>	<b>R\$ 7.315.679</b>	<b>R\$ 228.032</b>	<b>R\$ 7.087.647</b>

O tratamento com Kalydeco® + tratamento padrão vs. tratamento padrão apenas na população com idade 6+ resulta num ICER de R\$ 1.987.954/QALY

### 7.13 Análise de sensibilidade

Um elemento importante em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida em seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza.

A análise do cenário foi conduzida para parâmetros considerados críticos e seus valores foram alterados a partir da configuração do caso base. O resultado obtido foi documentado para avaliar a robustez dos resultados às entradas do modelo.

#### 7.13.1 Análises de cenário

##### Cenário 1 (a–b): Taxa de desconto

No caso base, de acordo com as recomendações para estudos de avaliação econômica no Brasil, os resultados de saúde e os custos são descontados em 5%, juntamente com o relato dos resultados não descontados.

##### Cenário 1a: Taxa de desconto de 1,5% para resultados de saúde e taxa de desconto de 5% para custos

Uma taxa de desconto de 1,5% para resultados de saúde e taxa de desconto de 5% para custos foi considerada neste cenário. Para este cenário, foram gerados 9,40 QALYs incrementais a um custo incremental de R\$ 7.086.807, resultando em um ICER de R \$ 754.030/QALY.

### **Cenário 1b: Nenhuma taxa de desconto para resultados e custos de saúde**

Nesse cenário, nenhuma taxa de desconto foi considerada. Nesse cenário, 16,17 QALYs incrementais foram gerados a um custo incremental de R\$ 14.270.044, resultando em um ICER de R\$ 882.560/QALY.

### **Cenário 2: População alternativa de pacientes para Kalydeco®.**

No caso base, a população considerada foram os pacientes com mutações *gating* incluídas nos ensaios principais do Kalydeco®. Dado o pequeno número de pacientes incluídos nesses estudos, neste cenário o total de pacientes foi suplementado com pacientes incluídos nos ensaios principais para Orkambi®. Este cenário usa a combinação de pacientes com mutações Gating e F508del homozigotos (n = 1606). Pacientes com FC com mutação homozigótica F508del têm características semelhantes, incluindo cloreto de suor e função pulmonar, quando comparados com pacientes com mutações G551D e são semelhantes em termos de progressão da doença (MCKONE et al., 2003; SAWICKI et al., 2017).

Para este cenário, foram gerados 3,53 QALYs incrementais a um custo incremental de R\$ 6.898.965, resultando em um ICER de R\$ 1.953.684/QALY.

### **7.14 Análise de sensibilidade probabilística (PSA)**

A análise probabilística de sensibilidade representa uma ferramenta importante para avaliar o modelo econômico. Diferente de sua análise de sensibilidade univariada, a análise de sensibilidade probabilística (PSA) altera vários parâmetros do modelo simultaneamente para dar conta da incerteza multivariada e estocástica no modelo. A incerteza nos parâmetros individuais foi caracterizada por distribuições de probabilidade e analisada por simulação de Monte Carlo (1.000 repetições). As incertezas em torno dos parâmetros foram estimadas como mostrado **Tabela 47**. Para cada iteração PSA, um novo conjunto de valores de parâmetros de entrada foi amostrado aleatoriamente, assumindo as distribuições de probabilidade especificadas na **Tabela 47**



**Tabela 47.** A partir desses dados, é possível avaliar a disposição de limiar de pagamento para o Kalydeco®.



**Tabela 47. Parâmetros e distribuições considerados na análise de sensibilidade probabilística**

Parâmetro	Distribuição	Média	SE	Referência
Alteração no ppVEF1 na semana 24 com Kalydeco® (pacientes que iniciaram tratamento entre 6–11 anos)	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	12,5	1,00	IC 95%
Alteração no ppVEF1 na semana 24 com Kalydeco® (pacientes que iniciaram tratamento a partir de 12 anos)	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	10,60	0,52	IC 95%
Alteração do escore z de peso/idade ao longo de 24 semanas com o Kalydeco® (pacientes que iniciaram tratamento entre 6–11 anos)	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	0,273	0,028	IC 95%
Alteração do escore z de peso/idade ao longo de 24 semanas com Kalydeco® (pacientes que iniciaram tratamento a partir de 12 anos)	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	0,319	0,028	IC 95%
taxa de declínio de ppVEF1 (dependente da idade) após 24 semanas para o SOC, com idades entre 6 e 8 anos	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	-1,120	-0,224	20% da média são assumidos
taxa de declínio de ppVEF1 (dependente da idade) após 24 semanas para o SOC, com idades entre 9 e 12 anos	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	-2,390	-0,478	20% da média são assumidos
taxa de declínio de ppVEF1 (dependente da idade) após 24 semanas para o SOC, com idades entre 13 e 17 anos	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	-2,340	-0,468	20% da média são assumidos
taxa de declínio de ppVEF1 (dependente da idade) após 24 semanas para o SOC, com idades entre 18 e 24 anos	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	-1,920	-0,384	20% da média são assumidos



<b>taxa de declínio de ppVEF1 (dependente da idade) após 24 semanas para o SOC, com mais de 25 anos</b>	Normal, limitado a 0 e 2 * médio	-1,450	-0,290	20% da média são assumidos
<b>Efeito do tratamento com Kalydeco® no ppVEF1 (pacientes que iniciaram tratamento entre 6–11 anos) após 24 semanas</b>	Log-normal (assumindo 100% de correlação), limitado a 0 e 2 * média	0,66	0,132	20% da média são assumidos
<b>Efeito do tratamento com Kalydeco® no ppVEF1 (pacientes que iniciaram tratamento a partir de 12 anos) após 24 semanas</b>	Log-normal (assumindo 100% de correlação), limitado a 0 e 2 * média	0,66	0,132	20% da média são assumidos
<b>Razão de taxa EPx para Kalydeco® versus SOC (12 anos ou mais)</b>	Log-normal, limitado a 0 e 2 * médio	0,558	0,152	IC 95%
<b>Parâmetro na fórmula de Goss para EPx com idade &lt;18</b>	Log-normal, limitado a 0 e 2 * médio	8,594	1,719	20% da média são assumidos
<b>Parâmetro na fórmula de Goss para EPx com mais de 18 anos</b>	Log-normal, limitado a 0 e 2 * médio	3,789	0,758	20% da média são assumidos
<b>Equação da utilidade <math>\beta_0</math> (constante)</b>	Cholesky normal, correlacionado com outros parâmetros de utilidade	0,686	0,033	SE reportado
<b>Equação da utilidade <math>\beta_1</math> (coeficiente ppVEF1)</b>	Cholesky normal, correlacionado com outros parâmetros de utilidade	0,535	0,104	SE reportado
<b>Equação da utilidade <math>\beta_2</math> (coeficiente ppVEF1)</b>	Cholesky normal, correlacionado com outros parâmetros de utilidade	-0,274	0,082	SE reportado



---

<b>Custos de acompanhamento e tratamento</b>	Gama	Vários valores	Vários valores	20% da média são assumidos
--	------	----------------	----------------	----------------------------

---

Abreviações: IC = intervalo de confiança; EPx = exacerbações pulmonares; ppVEF1 = porcentagem prevista de volume expiratório forçado no primeiro segundo; SE = erro padrão; SOC = tratamento padrão

Os resultados do PSA estão descritos graficamente na Figura 35. O plano de custo-efetividade representa a mudança no custo incremental e nos QALYs incrementais obtidos nas 1.000 iterações do modelo, resultando em um ICER médio de R\$ 2.004.848. Todos os resultados de 1000 iterações estão localizados no quadrante superior direito do plano de custo-efetividade, indicando que Kalydeco® + tratamento padrão é consistentemente mais eficaz e mais caro do que o tratamento padrão.

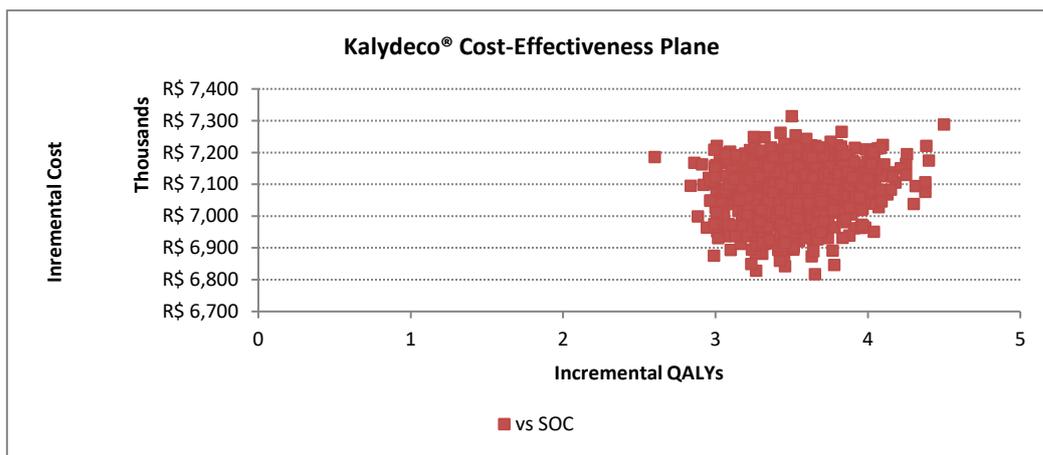


Figura 35. Curva de aceitabilidade de custo-benefício Kalydeco® + SOC

A Figura 36 mostra a curva de aceitabilidade de custo-benefício para Kalydeco® + tratamento padrão.

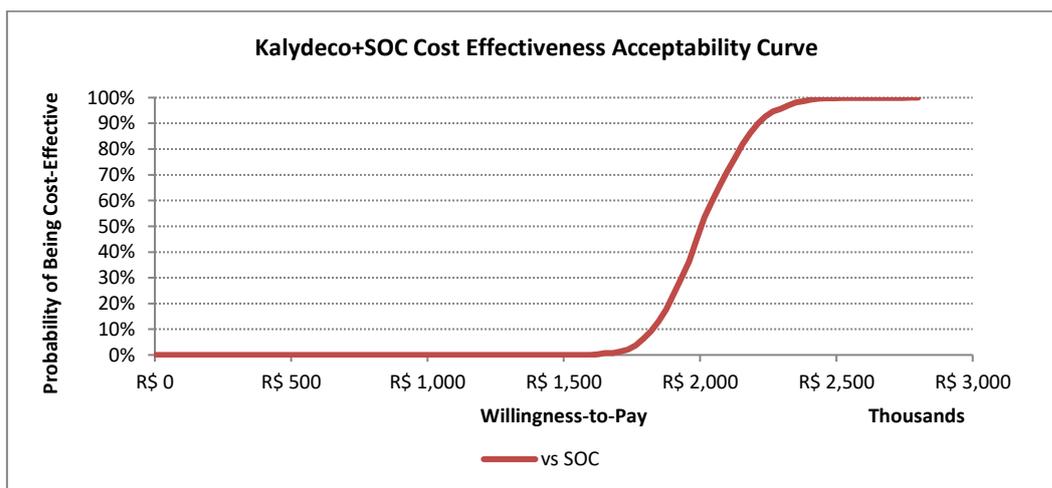


Figura 36. Curva de aceitabilidade de custo-benefício Kalydeco® + tratamento padrão

## **8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

### **8.1 Perspectiva e objetivo da análise**

Essa análise tem como objetivo estimar o impacto orçamentário no Sistema Único de Saúde (SUS), em um horizonte de 5 anos, a partir da implementação do medicamento Kalydeco® para o tratamento de pacientes com mutação gating da FC no gene CFTR com mais de 6 anos de idade.

A perspectiva de mensuração de custos neste relatório de impacto orçamentário refere-se ao SUS. Uma análise conservadora foi selecionada usando apenas os custos de Kalydeco® e tratamento padrão, e não considerando as compensações de custos que o Kalydeco® deve fornecer.

Desconsiderar os custos de outros eventos médicos torna a avaliação mais conservadora e favorece o tratamento padrão. Conforme demonstrado na análise de custo-efetividade, os pacientes tratados com Kalydeco® mantêm um ppVEF1 mais alto por mais tempo. Níveis mais baixos de ppVEF1 estão associados a custos mais altos, desconsiderando os custos que beneficiam o tratamento padrão, além disso, os pacientes tratados com Kalydeco® também experimentam menos exacerbações pulmonares e são menos propensos a precisar de transplantes pulmonares, os quais são eventos dispendiosos.

### **8.2 Metodologia**

Os tratamentos atuais disponíveis para fibrose cística estão focados no gerenciamento dos sintomas da doença; com a adição de tratamentos modificadores da doença, como o Kalydeco®, espera-se que a expectativa de vida dos pacientes com fibrose cística seja melhorada, o que poderia resultar em uma mudança no perfil etário da população de pacientes. Além disso, as novas terapias corretoras de CFTR são indicadas para populações específicas, considerando o perfil de mutação genética e a faixa etária dos pacientes.

Assim, para que essas características da doença e a nova intervenção sejam corretamente abordadas no cálculo do impacto orçamentário, o cálculo da população-alvo deve considerar:

- Epidemiologia da doença: número total de casos esperados em um cenário hipotético de 100% e acesso da população ao diagnóstico e tratamento da doença.
- Acesso à saúde: número de casos considerando o acesso ao diagnóstico, genotipagem e tratamento da fibrose cística.
- Subpopulações qualificadas: Número de casos elegíveis para o tratamento com Kalydeco®, considerando o perfil de mutação genética e a faixa etária.
- Custo do tratamento: O consumo de recursos de saúde para o tratamento da fibrose cística, considerando a adição do Kalydeco® ao tratamento padrão atualmente disponível no SUS.

Em relação à projeção de fatores, sempre que possível, será utilizada uma curva análoga com referências do mundo real. Nos casos em que seu uso não é possível, um conjunto de curvas padrão é baseado em equações numéricas, com o objetivo de melhor descrever o comportamento da projeção, impedindo o uso de números arbitrários. As curvas estão representadas na Figura 37.

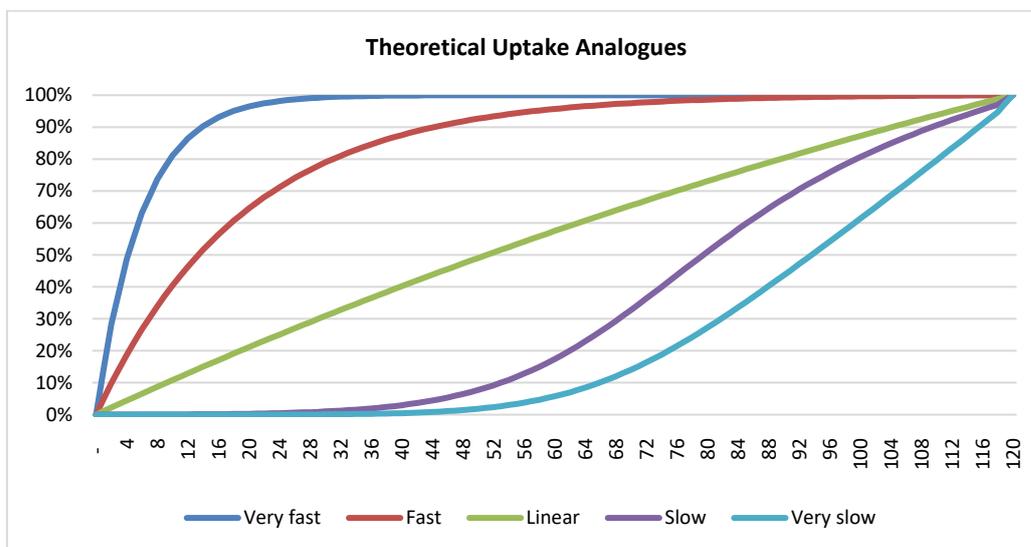


Figura 37. Modelos matemáticos para análogos de captação

### 8.3 Projeções e população-alvo

#### 8.3.1 Epidemiologia

A fibrose cística é uma doença congênita que se manifesta nos primeiros anos de vida, as projeções epidemiológicas da doença têm correlação relevante com a taxa de natalidade populacional. Assim, para estimar o número de novos casos, será utilizado um número de nascidos vivos com base nas estatísticas do IBGE.

Portanto, o valor de prevalência de referência para 2016 foi estimado com base na equação:

$$\text{Prevalência} = \text{Incidência} * \text{Expectativa de Vida}$$

E para projetar os outros anos:

$$\text{Prevalência [N]} = \text{Prevalência [N-1]} + \text{Incidência [N]} - \text{Mortalidade [N]}$$

Os valores relatados no REBRAFC também foram considerados o valor de referência para a incidência da doença 1/8403 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016b) e para a taxa de mortalidade; para projeções, foi considerada a mortalidade média nos últimos três anos equivalente a 1,56% dos pacientes com fibrose cística. Finalmente, para o valor da expectativa de vida, também foi utilizado o limite inferior da curva de sobrevivência previsto no REBRAFC, equivalente a 37,7 anos. A Tabela 48 mostra os valores históricos calculados para o componente epidemiológico.

**Tabela 48. Parâmetros e Respectivos Valores Considerados na Análise de Impacto Orçamentário**

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Nascidos vivos</b>	2.903.933	2.962.815	2.933.826	2.886.749	2.854.969	2.856.260	2.811.334	2.785.986
<b>% incidência</b>	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%
<b>Casos novos</b>	346	353	349	344	340	340	335	332

<b>Mortes</b>	209	204	206	208	210	212	214	216
<b>Prevalência de FC</b>	13.028	13.177	13.320	13.456	13.585	13.712	13.832	13.948

### 8.3.1 Acesso

Há um componente importante a ser levado em consideração no cálculo da população elegível no Sistema Único de Saúde. Devido às características continentais e à infraestrutura da saúde pública no Brasil, uma parte relevante dos pacientes que nascem com fibrose cística não terá acesso ao sistema de saúde. Portanto, é correto considerar como base para o cálculo do impacto orçamentário o número de pacientes disponíveis nos sistemas governamentais oficiais, neste caso o DataSUS.

No entanto, após a atualização dos PCDTs e a adição do diagnóstico de fibrose cística como obrigatórios na picada no calcanhar neonatal, houve um aumento na taxa de acesso dos pacientes ao tratamento da fibrose cística.

Assim, para ter uma projeção mais precisa do número de pacientes em tratamento, foi calculada a proporção do número de pacientes em tratamento registrado no DataSUS em comparação com o total de pacientes prevalentes anteriormente contados anteriormente, e essa proporção pode ser considerada como o fator de acesso à saúde, que em 2018 responde por 32%, ou seja, aproximadamente um terço dos pacientes com fibrose cística estão em tratamento ativo no SUS. Para projetar esse número nos anos seguintes, aplicamos uma taxa de crescimento anual de 6,47%, que é a taxa de crescimento anual composta para pacientes do DataSUS de 2013 a 2016, no pool de pacientes do DataSUS e a comparamos com a projeção epidemiológica. À medida que o número de pacientes com acesso cresce mais rapidamente que o número de pacientes projetados epidemiologicamente, as taxas de acesso variam de 34% em 2019 a 42% em 2023.

Essa metodologia é importante, pois impede o uso de premissas de acesso à saúde com pouca ou nenhuma relação com o sistema de saúde no Brasil. Além disso, para que as projeções tenham referências mais fortes, foi utilizada a experiência com a doença de Gaucher, coberta pelo SUS em meados da década de 1990; neste caso, o coeficiente de acesso nunca excedeu

210

53%. O uso de projeções históricas diretas do número de pacientes em tratamento desconsideraria múltiplos fatores que afetam esse número, como a diminuição da taxa de natalidade no país e o aumento do acesso ao diagnóstico e tratamento.

Portanto, um valor-alvo de referência foi utilizado para o aumento da taxa de acesso para refletir a realidade local e as especificidades de doenças raras. Anteriormente, a doença de Gaucher era mencionada como referência de doenças raras no Brasil, e seu coeficiente de acesso é de 53%.

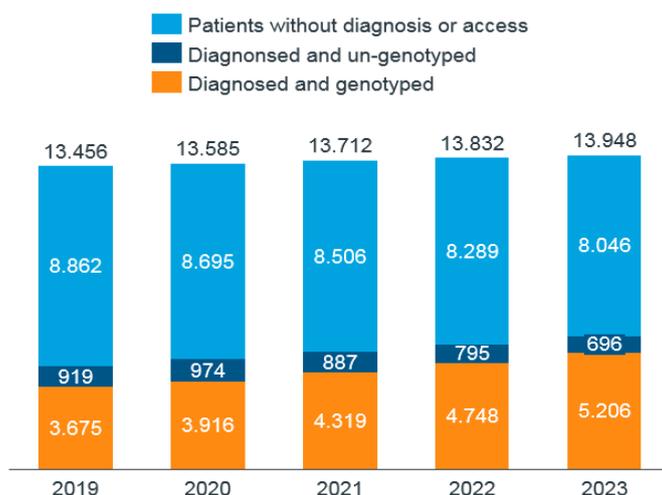
Uma vez indicado o Kalydeco® para um grupo de genótipos, outro fator relevante a ser considerado é a porcentagem de pacientes que acessam o estudo de genotipagem. Para esse fator, também foram considerados os dados do mundo real obtidos da REBRAFC e, para 2016, atingiram 66,7%. Dados não publicados do REBRAFC indicam uma taxa de genotipagem de 80% em 2019, por isso usamos uma taxa que varia de 80% em 2019 a 88% em 2023.

Com a introdução de novas tecnologias, espera-se que o fator de acesso à saúde e a proporção de pacientes submetidos à investigação de genótipo cresçam conforme descrito na Tabela 49:

**Tabela 49. Parâmetros e Respectivos Valores Considerados na Análise de Impacto Orçamentário**

	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Acesso à saúde</b>	34%	36%	38%	40%	42%
<b>Genotipagem</b>	80%	80%	83%	86%	88%

Assim, a Figura 38 mostra a projeção do número de pacientes em tratamento com corretores de CFTR.



**Figura 38. Pacientes elegíveis para corretores de CFTR**

### 8.3.2 Subpopulações elegíveis para Kalydeco®

A indicação aprovada no informativo do Kalydeco® diz respeito a pacientes adultos e pediátricos ( $\geq 12$  anos e de 6 a 11 anos) com mutação *gating*.

A proporção de pacientes com mutação *gating* é obtida a partir dos dados do mundo real pelo REBRACF, representando 3% dos pacientes testados. Os dados de faixa etária, no entanto, são aqueles representados no DataSUS.

Considerando as projeções para esses valores, em relação ao perfil genético da doença, não é esperado que os valores mudem ao longo do tempo. No entanto, para o perfil etário, espera-se que a distribuição entre as faixas etárias mude ao longo do tempo, com o resultado da diminuição das taxas de mortalidade e do aumento da expectativa de vida dos pacientes com a introdução das terapias corretoras de CFTR. Assim, a partir da distribuição atual, espera-se que, no futuro, a expectativa de vida de pacientes com fibrose cística resulte em proporções entre as faixas etárias semelhantes à população livre de doença. Essa premissa é válida, pois as faixas etárias iniciais se concentram em um número abaixo da expectativa de vida média dos pacientes com fibrose cística.

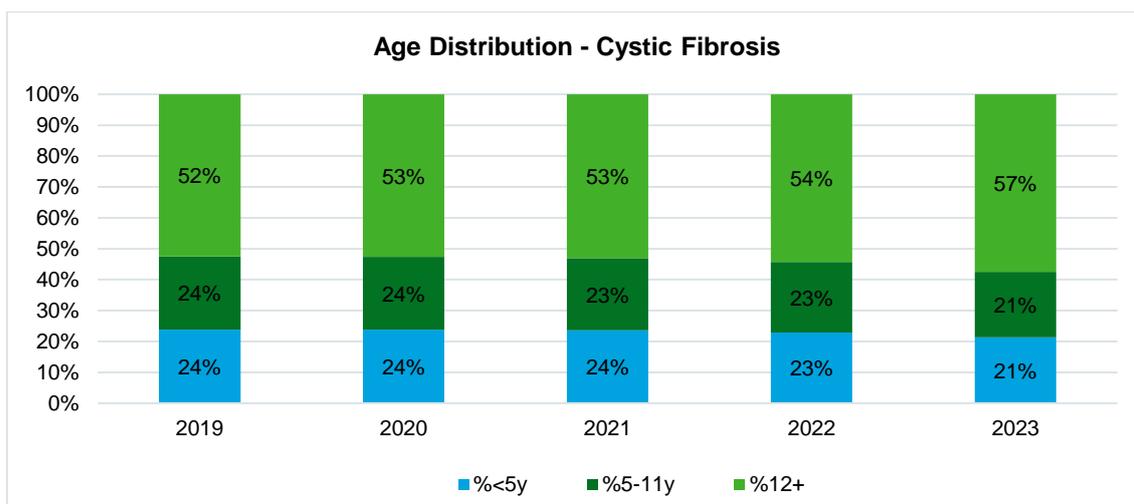
**Tabela 50. Projeção de faixa etária**

	Início <sup>1</sup>	Fim <sup>2</sup>	Período	Captação
<b>0-5 anos</b>	24%	21%	10 anos	Lento
<b>6-11 anos</b>	24%	21%	10 anos	Lento
<b>12+ anos</b>	52%	57%	10 anos	Lento

<sup>1</sup> Composição da população de pacientes com fibrose cística (REBRACF)

<sup>2</sup> Composição da população brasileira em 2018 (IBGE)

Na Figura 39, é possível observar uma diminuição na proporção de pacientes com menos de 5 anos, como reflexo da diminuição das taxas de natalidade, bem como um aumento na expectativa de vida de pacientes que provavelmente se concentrarão em faixas etárias mais altas - principalmente na faixa que abrange pacientes com mais de 12 anos.



**Figura 39. Distribuição dos pacientes com fibrose cística por faixa etária (DataSUS)**

Por fim, aplicando as faixas etárias elegíveis ao Kalydeco® (6-11 anos e mais de 12 anos), bem como a porcentagem de pacientes com mutação *gating*, correspondente a 3%, obtivemos a projeção de pacientes elegíveis ao Kalydeco®.

Embora a elegibilidade de todos os pacientes ao Kalydeco®, a disseminação tecnológica no sistema de saúde não seja imediata para vários fatores, como familiaridade do médico e adoção

de tecnologia, infraestrutura para dispensação de medicamentos componentes especializados e fatores de logística e distribuição.

Para simular o cenário mais próximo encontrado no sistema de saúde brasileiro, o modelo de impacto orçamentário foi baseado no Kalydeco®, a curva de adoção alcançou 70% de todos os pacientes em 5 anos, a mesma curva de captação da dornase alfa. A Tabela 51 mostra a curva de captação do caso base.

**Tabela 51. Caso base, curva de absorção**

2019	2020	2021	2022	2023
54%	58%	62%	68%	70%

#### 8.4 Custos

Para calcular o impacto orçamentário, foram considerados o custo do tratamento disponível no DataSUS (Dornase alfa e pancreatina) e a adição do Kalydeco® ao esquema de tratamento padrão.

Os valores para o custo anual do tratamento padrão foram obtidos a partir do custo médio anual dos últimos 5 anos, considerando o consumo total de APACs no período pelo número de pacientes solteiros ativos no mesmo período; esse valor é de R\$ 228.031,58 por ano. A Tabela 52 mostra os custos assumidos no modelo.

**Tabela 52. Custos assumidos no modelo**

	Preço (BRL)	Comentário
<b>Custo tratamento padrão</b>	228,031.58	
<b>Preço/Pacote Kalydeco®</b>	67,863.80	CMED agosto 2019 (PMVG 18%)
<b>Kalydeco® Preço/Ano</b>	882,229.41	13 pacotes/ano

<b>Kalydeco® + tratamento padrão/Ano</b>	1,079,648.92
--	--------------

### 8.5 Cálculo do impacto orçamentário

Portanto, considerando o custo anual do SOC para todos os pacientes elegíveis como cenário base, o custo do SOC mais o custo anual do Kalydeco® para os pacientes, a Tabela 53 fornece o resumo do cenário de implementação proposto.

**Tabela 53. Impacto orçamentário no cenário proposto**

	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Pacientes Elegíveis</b>	84	90	99	110	123
<b>% MS Kalydeco®</b>	54%	58%	62%	68%	70%
<b>Pacientes com Kalydeco®</b>	45	52	61	75	86
<b>Custo do TP</b>	10,320,649	11,831,884	13,891,325	17,041,347	19,556,504
<b>Custo do Kalydeco® + TP</b>	50,250,118	57,608,155	67,635,351	82,972,468	95,218,493
<b>Custo incremental Kalydeco®</b>	<b>39,929,469</b>	<b>45,776,271</b>	<b>53,744,026</b>	<b>65,931,120</b>	<b>75,661,989</b>

Abreviações: MS, participação de mercado; TP, tratamento padrão

Nesse cenário, o impacto incremental do orçamento acumulado em 5 anos é de R\$ 281.042.875.

## 8.6 Cenários alternativos

Para avaliar a variabilidade em outros cenários, foram avaliados dois outros cenários de disseminação tecnológica, tanto com a variação no valor inicial quanto com a velocidade da disseminação tecnológica. A Tabela 54 descreve os cenários alternativos.

**Tabela 54. Cenários alternativos, velocidade de divulgação e variabilidade de impacto no orçamento incremental**

	2019	2020	2021	2022	2023	Captação	Impacto orçamentário incremental em 5 anos (R\$)
<b>Otimista</b>	100%	100%	100%	100%	100%	Muito rápido	446.408.079
<b>Base</b>	54%	58%	62%	68%	70%	Rápido	281.042.875
<b>Pessimista</b>	25%	30%	35%	40%	45%	Lento	160.565.752

## 9 PROPOSTA DE ESTRATÉGIA DE INCORPORAÇÃO

A incorporação de novas opções terapêuticas para a FC no SUS é considerada extremamente importante para os pacientes. Assim, considerando o portfólio inovador para o tratamento de FC em desenvolvimento pela Vertex, sugere uma estratégia de incorporação focada em todo o portfólio inovador, não apenas no ivacaftor. Para isso, a Vertex detalha as estratégias para alcançar esses objetivos abaixo:

### 9.1 PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas)

Atualmente, os tratamentos disponíveis para FC estão focados na diminuição dos sintomas e complicações da doença, pois não há cura. Assim, o atual arsenal terapêutico disponível no SUS é de natureza paliativa, com suporte nutricional, alívio das obstruções das vias aéreas, tratamento de infecções das vias aéreas, supressão de inflamação e transplante de pulmão (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC), 2017). Portanto, existe essa grande necessidade médica não atendida para o tratamento da FC, incluindo o atual PCDT. Com as novas estratégias terapêuticas, incluindo o ivacaftor, é necessária uma atualização nas diretrizes do PCDT para FC, para que os pacientes possam ter um melhor controle da doença, agindo não apenas em seus sintomas, mas também na causa, como medicamentos modificadores da doença (por exemplo: Moduladores e corretores de CFTR), proporcionando benefícios à morbimortalidade relacionada à doença (MARTINIANO et al., 2014).

### 9.2 Contrato inovador de portfólio

Visando um maior acesso a medicamentos inovadores modificadores da doença para o tratamento da FC nos pacientes, sem prejudicar a previsibilidade orçamentária do Ministério da Saúde, a Vertex propõe um contrato de portfólio inovador.

Atualmente, a Vertex possui 4 medicamentos em seu portfólio de tratamento para FC, alguns deles já aprovados pela ANVISA e outros a serem aprovados ou sob investigação. Neste contrato proposto, a Vertex compromete-se a estabelecer um valor fixo para a aquisição de qualquer uma de suas tecnologias, desde que aprovado pela ANVISA. Ao negociar esse acordo inovador, o Ministério da Saúde terá, pelo mesmo preço, acesso a medicamentos mais inovadores para o

tratamento da FC, com abordagem médica personalizada, considerando os diferentes perfis de idade e/ou genótipos dos pacientes.

Por fim, propõe-se um acordo através do qual a inovação tecnológica é fornecida pelo mesmo preço para todo o portfólio. Assim, a imprevisibilidade decorrente da entrada de novos tratamentos é totalmente resolvida, e o gerente público pode sempre oferecer aos pacientes os tratamentos mais inovadores, o que não será fonte de tensão e imprevisibilidade adicionais sobre o orçamento.

### **9.3 Previsibilidade**

Sabe-se que no contexto de doenças raras, a previsibilidade de custos é um fator importante para a tomada de decisão do gerente público. Assim, o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) representa uma importante ferramenta no arsenal do gerente para um melhor acompanhamento dos pacientes e dinâmica para o tratamento da fibrose cística.

Além disso, as novas terapias propostas requerem a confirmação genética do perfil dos pacientes, pois o uso delas está associado a perfis genéticos específicos. Embora isso possa parecer uma barreira a princípio, essa característica realmente representa uma ferramenta importante para o medicamento, com base no valor e no uso racional de medicamentos de alto custo. Uma vez que esse acesso ao teste genético está crescendo em ritmo acelerado nos últimos anos, como evidenciado pelos dados do REBRAFC, essa característica dos medicamentos de fato garante que apenas pacientes com o perfil correto os tomem, levando ao uso racional de terapias de alto custo.

### **9.4 Proposta de Valor**

O programa de desenvolvimento de vértices para o portfólio de FC é robusto, com um programa de desenvolvimento clínico completo, 13 estudos principais, quantidade incomum em comparação com outras doenças raras.

A submissão completa, em conformidade com todos os requisitos da CONITEC, incluindo a análise de custo-efetividade, visa fornecer as informações mais transparentes e robustas possíveis para a tomada de decisão. Isso também se reflete no uso combinado de fontes de dados do mundo real, DATASUS e REBRAFC, usadas para apoiar o modelo de impacto



orçamentário: ao usar esses dados, tenta-se trazer resultados à realidade do gestor brasileiro, usando menos dados internacionais que pode não refletir o histórico nacional e aumentar a confiança nos resultados fornecidos.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica, segurança e custo-efetividade do uso de ivacaftor no tratamento da FC em pacientes com idade  $\geq 6$  anos que apresentassem uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R foram analisadas através de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 23 artigos completos, sendo 21 estudos clínicos (ACCURSO et al., 2010; BESSONOVA et al., 2018; BOROWITZ et al., 2016; DAVIES et al., 2013a, 2013b; DRYDEN et al., 2018; EDGEWORTH et al., 2017; FLUME et al., 2018; GRASEMANN et al., 2015; HEBESTREIT et al., 2013; HELTSHE et al., 2015; KIRWAN et al., 2019; KONSTAN et al., 2015; MCCORMICK et al., 2019; MCKONE et al., 2014; O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016; PELEG et al., 2018; QUITTNER et al., 2015; RAMSEY et al., 2011; RONAN et al., 2018; ROWE et al., 2014; STALVEY et al., 2017) e dois estudos econômicos. (DILOKTHORNSAKUL; HANSEN; CAMPBELL, 2016; WHITING et al., 2014) Além disso, quatro evidências adicionais foram incluídas no dossiê. (DAVIES et al., 2016; DE BOECK et al., 2014; ROSENFELD et al., 2018; TAYLOR-COUSAR et al., 2016)

De acordo com as evidências clínicas avaliadas para a população de interesse acima de 12 anos, ivacaftor foi associado a uma melhora na função pulmonar, melhoras consideráveis no risco de exacerbação pulmonar, sintomas respiratórios relatados por pacientes, peso e concentração de cloreto no suor. (ACCURSO et al., 2010; DAVIES et al., 2013a; DRYDEN et al., 2018; RAMSEY et al., 2011; ROWE et al., 2014) Em pacientes com idade entre 6 e 11 anos, o uso de ivacaftor resultou em um aumento significativo da função pulmonar, peso e atividade de CFTR, quando comparado ao placebo. (DAVIES et al., 2013b) Para pacientes a partir de 6 anos, com FC e mutação G551D, ivacaftor foi bem tolerado (EDGEWORTH et al., 2017; PELEG et al., 2018), com nenhuma preocupação adicional de segurança, com eficácia sustentada por até 144 semanas. (MCKONE et al., 2014) Ivacaftor apresentou melhora significativa nas concentrações de cloreto no suor e nos escores do domínio respiratório do CFQ-R em pacientes a partir de 12 anos com mutação G551D no gene *CFTR*. (QUITTNER et al., 2015) Entre crianças, adolescentes e adultos, ivacaftor ainda apresentou ação no *status* nutricional, melhorando o escore. (BOROWITZ et al., 2016)

Ainda, no estudo desenvolvido por Bessanova *et al.*, 2018 (BESSONOVA et al., 2018), para a avaliação de mundo real da segurança do uso de ivacaftor, concluiu-se que o medicamento foi

eficaz no tratamento de pacientes com FC positivos para mutação em *CFTR* e ausência de indicação de um novo sinal de segurança. Os autores ainda observaram que esta foi a maior análise de pacientes com FC tratados com ivacaftor até então e que, como não houve critérios de exclusão, os resultados descritos podem ser considerados relevantes para uma ampla população de pacientes acometidos pela doença e positivos para mutações em *CFTR*.

Ainda, o uso de ivacaftor foi associado às reduções na prevalência de patógenos associados à FC em um ano de tratamento, embora não tenha havido associação entre as melhoras observadas em desfechos clínicos com a variação na frequência de colônias de *P. aeruginosa* positivas. (HELTSHE et al., 2015) Ivacaftor mostrou-se capaz de fornecer melhora em diversos parâmetros clínicos e de imagem, em marcadores inflamatórios presentes no sangue e no microbioma pulmonar. (RONAN et al., 2018)

Por fim, apesar de ivacaftor não apresentar melhora robusta no perfil de ácidos graxos plasmáticos, foi observada uma redução significativa do metabólito de prostaglandina E na urina, o que pode sinalizar um potencial biomarcador para FC. Adicionalmente, as diferenças dos perfis de ácido graxo entre as idades podem ser explicadas por fatores clínicos como a dieta. (O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016) Adicionalmente, o tratamento com ivacaftor resultou em aumento significativo de óxido nítrico fracionado exalado em pacientes com FC e mutação em *CFTR*. (GRASEMANN et al., 2015)

Considerando os estudos econômicos incluídos no dossiê, ivacaftor foi associado a um aumento na expectativa de vida e no QALYs em pacientes com FC com a mutação G551D. O custo global em pacientes tratados com ivacaftor foi maior do que os custos observados com cuidados usuais, entretanto ivacaftor apresentou um impacto orçamentário relativamente limitado. (DILOKTHORNSAKUL; HANSEN; CAMPBELL, 2016; WHITING et al., 2014)

Em relação às evidências adicionais, em pacientes entre 12 e 24 meses com FC e mutação *CFTR* em pelo menos um dos alelos Gly551Asp, Gly178Arg, Ser549Asn, Ser549Arg, Gly551Ser, Ser1255Pro, ou Gly1349Asp, o uso de ivacaftor levou a melhoras substanciais na função da *CFTR*, com perfil de segurança tolerável e potencial efeito protetor do medicamento contra a disfunção pancreática exócrina progressiva. Desta forma, o diagnóstico precoce de FC antes do desenvolvimento de sintomas e o tratamento com ivacaftor pode atrasar ou minimizar o dano às funções pancreáticas e às vias aéreas. (ROSENFELD et al., 2018)



Adicionalmente, em crianças entre 2 e 5 anos, com mutações Gly551Asp, Gly178Arg, Ser549Asn, Ser549Arg, Gly551Ser, Gly970Arg, Gly1244Glu, Ser1251Asn, Ser1255Pro ou Gly1349Asp, em doses de 50 e 75 mg, ivacaftor apresentou-se seguro e forneceu benefícios nutricionais significativos, porém, seu uso é recomendado em associação com monitoramento frequente das funções hepáticas. (DAVIES et al., 2016) Já em pacientes com FC acima de seis anos, com mutações G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D, o tratamento com ivacaftor apresentou melhoras clínicas e farmacodinâmicas similares aos benefícios observados em pacientes com FC que apresentam mutação G551D. (DE BOECK et al., 2014)

Com base nos achados previamente descritos, destaca-se que ivacaftor representa uma importante opção terapêutica para os pacientes com FC com mutação específica no gene *CFTR*, que atualmente não possuem, dentro do contexto do SUS, uma alternativa adicional ao tratamento paliativo.

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (CMED), C. D. R. D. M. D. M. **Listas de preços de medicamentos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em: 25 jun. 2019.
- ACCURSO, F. et al. Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. **New Engl J Med**, v. 363, n. 21, p. 1991–2003, 2010.
- ADLER, A. I. et al. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. **Diabetes care**, v. 31, n. 9, p. 1789–94, set. 2008.
- ANYANWU, A. C. et al. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. **Thorax**, v. 56, n. 3, p. 218–222, 2001.
- ATHANAZIO, R. A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017.
- AUSTRALIAN GOVERNMENT. DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING. THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION (TGA). **Public summary report: Kalydeco**, 2017.
- BALTIMORE, M. **Clinical and Functional Translation of CFTR**. Disponível em: <<https://hopkinscf.org/>>.
- BARLEY, M. et al. **Annual Data Report 2016 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Mission of the Cystic Fibrosis Foundation**, 2017.
- BARRY, P. J. et al. Effects of Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Who Carry the G551D mutation and have severe lung disease. **Chest**, v. 146, n. 1, p. 152–158, 2014.
- BECKER, C. C. et al. PRS18 Economic Burden of Cystic Fibrosis in the US: Costs of Care By Disease Severity and Age. **Value in Health**, v. 14, n. 7, p. A490, 2011.
- BERNARDE, C. et al. Impact of the CFTR-Potentiator ivacaftor on airway microbiota in cystic fibrosis patients carrying a G551D mutation. **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, p. 1–18, 2015.
- BESSONOVA, L. et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. **Thorax**, v. 73, n. 8, p. 731–740, 2018.
- BOROWITZ, D. et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 61, n. 1, p. 198–207, 2016.
- BRATCHER, P. E. et al. Alterations in blood leukocytes of G551D-bearing cystic fibrosis patients undergoing treatment with ivacaftor. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 15, n. 1, p. 67–73, 2016.
- BREDEMEIER, J.; GOMES, W. B. Percepção de qualidade de vida de pessoas com fibrose cística: um estudo sobre a adequação dos instrumentos de medida. **Revista de Psiquiatria do Rio**

**Grande do Sul**, v. 29, n. 1, p. 35–43, 2007.

BROCHET, M.-S. et al. Comparative efficacy of two doses of nebulized colistimethate in the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. **Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society**, v. 14, n. 8, p. 473–9, 2007.

CABELL, G. M. K. Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação deltaF508. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 1, p. 15–20, 2003.

CAI, Z. et al. Targeting F508del-CFTR to develop rational new therapies for cystic fibrosis. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 32, n. 6, p. 693–701, 2011.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). **Ivacaftor (Kalydeco) 150 mg Tablet: For Treatment of Cystic Fibrosis with G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, or G970R Mutation Common Drug Review**, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349151/>>

CARTER, S. et al. Ivacaftor as salvage therapy in a patient with cystic fibrosis genotype F508del/R117H/IVS8-5T. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 14, n. 4, p. e4–e5, 2015.

CASTELLANI, C. et al. An Observational Study of Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Selected Non-G551D Gating Mutations in UK, Italy and Netherlands: Healthcare Resource Utilization from the First Interim Analysis of the Vocal Study. **Value in Health**, v. 21, p. S255, 1 maio 2018.

CHAR, J. E. et al. A little CFTR goes a long way: CFTR-dependent sweat secretion from G551D and R117H-5T cystic fibrosis subjects taking ivacaftor. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. 1–16, 2014.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. **Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2013 Annual Data Report to the Center Directors**. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2014.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (CFF). **2017 Patient Registry: Annual Data Report**. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2017.

DATASUS. No Title. p. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=,> [s.d.].

DAVIES, J. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. **Paediatric respiratory reviews**, v. 3, p. 128–134, 2002.

DAVIES, J. et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: A randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 8, p. 630–638, 2013a.

DAVIES, J. C. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 11, p. 1219–1225, 2013b.

DAVIES, J. C. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): An open-label, single-arm

study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 2, p. 107–115, 2016.

DAVIS, P. B.; SCHLUCHTER, M. D.; KONSTAN, M. W. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 38, n. 3, p. 204–209, set. 2004.

DE BOECK, K. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 13, n. 6, p. 674–680, 2014.

DE BOER, K. et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 66, n. 8, p. 680–685, 2011.

DE STEFANO, D. et al. Restoration of CFTR function in patients with cystic fibrosis carrying the F508del-CFTR mutation. **Autophagy**, v. 10, n. 11, p. 2053–2074, 2014.

DERICHS, N. Targeting a genetic defect: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. **European Respiratory Review**, v. 22, n. 127, p. 58–65, 2013.

DILOKTHORNSAKUL, P.; HANSEN, R. N.; CAMPBELL, J. D. Forecasting US ivacaftor outcomes and cost in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. **European Respiratory Journal**, v. 47, n. 6, p. 1697–1705, 2016.

DRYDEN, C. et al. The impact of 12 months treatment with ivacaftor on Scottish paediatric patients with cystic fibrosis with the G551D mutation: A review. **Archives of Disease in Childhood**, v. 103, n. 1, p. 68–70, 2018.

DURMOWICZ, A. G. et al. Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: The ivacaftor experience. **Chest**, v. 143, n. 1, p. 14–18, 2013.

EDGEWORTH, D. et al. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. **Clinical Science**, v. 131, n. 15, p. 2037–2045, 2017.

ELBORN, J. S. **How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis?** *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, jun. 2007.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Kalydeco 150 mg film-coated tablets [Bula]**, 2012.

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **LANPOP - Laboratório de Avaliação Nutricional de Populares: Dúvidas Frequentes**.

FIRMIDA, M. C.; MARQUES, B. L.; COSTA, C. H. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, p. 46–58, 2011.

FLUME, P. A. et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. **Chest**, v. 142, n. 3, p. 718–724, 2012.

FLUME, P. A. et al. Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 17, n. 1, p. 83–88, 2018.



GENERIC AND BIOSIMILARS INITIATIVE. **The Brazilian generics market**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.gabionline.net/Reports/The-Brazilian-generics-market>>.

GILLJAM, M. Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis Among Patients With Diagnosis in Adulthood. **Chest**, v. 126, n. 4, p. 1215–1224, 2004.

GOSS, C. H.; BURNS, J. L. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. **Thorax**, v. 62, n. 4, p. 360–7, abr. 2007.

GRASEMANN, H. et al. Effect of ivacaftor therapy on exhaled nitric oxide in patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 14, n. 6, p. 727–732, 2015.

GRASEMANN, H.; RATJEN, F. Early lung disease in cystic fibrosis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 2, p. 148–157, abr. 2013.

GRIESENBACH, U.; ALTON, E. W. F. W. Recent advances in understanding and managing cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction. **F1000prime reports**, v. 7, p. 64, 2015.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). **Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2015**, 2015.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). **Registro Brasileiro de Fibrose Cística**. [s.l: s.n.].

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). **Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016**. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br/relatorios-anuais-rebrafc/>>.

GU, Y. et al. Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data. **The European Journal of Health Economics**, v. 16, n. 7, p. 709–717, set. 2015.

GUO, Y. et al. Expression and distribution of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in neurons of the spinal cord. **Journal of Neuroscience Research**, v. 87, n. 16, p. 3611–3619, 2009.

HEBESTREIT, H. et al. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 12, n. 6, p. 599–603, 2013.

HELTSHE, S. L. et al. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. **Clin Infect Dis**, v. 60, n. 5, p. 703–712, 2015.

HM TREASURY. THE GREEN BOOK: CENTRAL GOVERNMENT GUIDANCE ON APPRAISAL AND EVALUATION. 2018.

HODGKINS, P. et al. Inpatient Burden Among Patients With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for The F508del Mutation. **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 18, n. 7, p. A672, nov. 2015.

HUBERT, D, FAJAC, I, MUNCK, A, ET AL. (2018A). Clinical effectiveness from the first interim analysis of the BRIO study: an observational study of cystic fibrosis patients treated with



ivacaftor in France (poster). **The 32nd North American Cystic Fibrosis Conference. (Denver, CO), 2018.**

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.**

ISHAK, K. J. et al. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. **PharmacoEconomics**, v. 31, n. 8, p. 663–675, ago. 2013.

KIRWAN, L. et al. Longitudinal trends in real-world outcomes after initiation of ivacaftor: A cohort study from the cystic fibrosis registry of Ireland. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 16, n. 2, p. 209–216, 2019.

KNOWLES, M. R.; DRUMM, M. The influence of genetics on cystic fibrosis phenotypes. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 12, p. a009548, dez. 2012.

KONSTAN, M. W. et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. **The Journal of pediatrics**, v. 151, n. 2, p. 134–9, 139.e1, ago. 2007.

KONSTAN, M. W. et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 11, n. 5, p. 405–411, 2012a.

KONSTAN, M. W. et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. **Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, v. 11, n. 5, p. 405–11, set. 2012b.

KONSTAN, M. W. et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: Post-hoc analysis. **Pediatric Pulmonology**, v. 50, n. 5, p. 447–455, 2015.

KOPCIUCH, D. et al. Costs of treatment of adult patients with cystic fibrosis in Poland and internationally. **Public Health**, v. 148, p. 49–55, 2017.

KOSTYUK, A.; NURGOZHIN, T.; AKANOV, A. Ivacaftor for patients with cystic fibrosis: Clinical efficacy and cost-effectiveness. **Value in Health**, v. 17, n. 7, p. A808–A809, 2014.

KOTHA, K.; CLANCY, J. P. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence. **Therapeutic advances in respiratory disease**, v. 7, n. 5, p. 288–96, 2013.

LAO, O. et al. Spatial patterns of cystic fibrosis mutation spectra in European populations. **European journal of human genetics : EJHG**, v. 11, n. 5, p. 385–94, 2003.

LIOU, T. G. et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. **American journal of epidemiology**, v. 153, n. 4, p. 345–52, fev. 2001.

LIOU, T. G.; ADLER, F. R. WS18.4 Five-year survivorship in cystic fibrosis: Outcomes improve but the disease remains the same. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 14, p. S33, 1 jun. 2015.

MARSHALL, B. C. et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. **Journal of Pediatrics**, v.

146, n. 5, p. 681–687, maio 2005.

MARSON, F. A. DE L. et al. Screening for F508del as a first step in the molecular diagnosis of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 3, p. 306–316, jun. 2013.

MARTINIANO, S. L. et al. Advances in the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Advances in Pediatrics**, v. 61, n. 1, p. 225–243, 2014.

MCCOLLEY, S. A. A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. 5, p. 709–715, 2016.

MCCORMICK, J. et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. **International Forum of Allergy and Rhinology**, v. 9, n. 3, p. 292–297, 2019.

MCGARRY, M. E. et al. In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies; In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies. **Pediatric Pulmonology**, p. [Epub ahead of print], 2017.

MCKONE, E. F. et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 361, n. 9370, p. 1671–1676, maio 2003.

MCKONE, E. F. et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: A phase 3, open-label extension study (PERSIST). **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, n. 11, p. 902–910, 2014.

MCKONE, E. F.; GOSS, C. H.; AITKEN, M. L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. **Chest**, v. 130, n. 5, p. 1441–1447, nov. 2006.

MENDONÇA, L. et al. Cost-effectiveness of lung transplantation and its evolution: the Portuguese case. **The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care**, v. 15, n. 7, p. 767–72, set. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística-Manifestações Pulmonares. Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº8, de 15 de agosto de 2017.** BrasíliaMinistério da Saúde, , 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Kalydeco (ivacaftor) [Bula]**São Paulo, [s.d.]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351656612201759/?nomeProduto=kalydeco>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Portaria Conjunta nº 08, de 15 de agosto de 2017. Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática**BrasíliaMinistério da Saúde, , 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS



ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE CIÊNCIA-TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Ivacaftor (Kalydeco) para Fibrose Cística** Brasília Ministério da Saúde, , 2017.

MOGAYZEL, P. J. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 7, p. 680–689, 2013.

O’CONNOR, M. G.; SEEGMILLER, A. The effects of ivacaftor on CF fatty acid metabolism: An analysis from the GOAL study. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 1, p. 132–138, jan. 2016.

O’SULLIVAN, A. K. et al. Clinical and Economic Burden of Pulmonary Exacerbations In Patients With Cystic Fibrosis Who are Homozygous For The F508del Mutation. **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 18, n. 7, p. A658-9, nov. 2015.

O’SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN, S. D. Cystic fibrosis. **Lancet**, v. 373, n. 9678, p. 1891–904, maio 2009.

PATEL, S. et al. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p. CD009841, 2015.

PELEG, A. Y. et al. Antibiotic exposure and interpersonal variance mask the effect of ivacaftor on respiratory microbiota composition. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 17, n. 1, p. 50–56, 2018.

QUITTNER, A. et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. **Health and quality of life outcomes**, v. 13, n. 1, p. 93, 2015.

RAMSEY, B. et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. **N Engl J Med.**, v. 365, n. 18, p. 1663–72, 2011.

RASKIN, S. et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, n. 1, p. 15–22, 2008.

RATJEN, F. et al. Changes in Lung Clearance Index in Preschool-aged Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor (GOAL): A Clinical Trial. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 198, n. 4, p. 526–528, 2018.

RATJEN, F.; GRASEMANN, H. New therapies in cystic fibrosis. **Current Pharmaceutical Design**,

v. 18, n. 5, p. 614–627, 2012.

REN, C. L. et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guidelines: Use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in patients with cystic fibrosis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. 3, p. 271–280, 2018.

RODRIGUES, R. et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: a pilot study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 10, p. 973–978, 2009.

RONAN, N. J. et al. The role of ivacaftor in severe cystic fibrosis in a patient with the R117H mutation. **Chest**, v. 148, n. 3, p. e72–e75, 2015.

RONAN, N. J. et al. CORK Study in Cystic Fibrosis: Sustained Improvements in Ultra-Low-Dose Chest CT Scores After CFTR Modulation With Ivacaftor. **Chest**, v. 153, n. 2, p. 339–348, 2018.

ROSENFELD, M. et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 6, n. 7, p. 545–553, 2018.

ROWE, S. M. et al. Optimizing Nasal Potential Difference Analysis for CFTR Modulator Development: Assessment of Ivacaftor in CF Subjects with the G551D-CFTR Mutation. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. e66955, 2013.

ROWE, S. M. et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 190, n. 2, p. 175–184, 2014.

SANDERS, D. B. et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 5, p. 627–632, 2010.

SARAIVA-PEREIRA, M. L.; FITARELLI-KIEHL, M.; SANSEVERINO, M. T. V. A genética na fibrose cística. **Revista HCPA**, v. 39, n. 2, p. 160–167, 2011.

SAWICKI, G. S. et al. A pulmonary exacerbation risk score among cystic fibrosis patients not receiving recommended care. **Pediatric Pulmonology**, v. 48, n. 10, p. 954–961, 2013.

SAWICKI, G. S. et al. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 7, p. 836–842, 2015.

SAWICKI, G. S. et al. **Patients with Cystic Fibrosis and a G551D or Homozygous F508del Mutation: Similar Lung Function Decline.** *American journal of respiratory and critical care medicine* United States, jun. 2017.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). **Critical appraisal: Notes and checklists.**

SIRACUSA, C. M. et al. Electronic monitoring reveals highly variable adherence patterns in patients prescribed ivacaftor. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 14, n. 5, p. 621–626, 2015.



SNELL, G. I. et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading; A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 36, n. 10, p. 1097–1103, out. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. **Projeto Diretrizes. Terapia nutricional na fibrose cística**. [s.l.: s.n.].

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA et al. **Fibrose cística: diagnóstico e tratamento**. [s.l.: s.n.].

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA et al. **Fibrose cística: diagnóstico e tratamento**. [s.l.: s.n.].

SOLEM, C. T. et al. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. **Health and quality of life outcomes**, v. 14, p. 63, abr. 2016.

STALVEY, M. S. et al. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. **Pediatrics**, v. 139, n. 2, p. e20162522, 2017.

STEPHENSON, A.; BEAUCHAMP, N. **The Canadian Cystic Fibrosis Registry: 2013 Annual Report Cystic Fibrosis Canada**. [s.l.: s.n.].

SUTHOFF, E. D. et al. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. **Journal of Medical Economics**, v. 19, n. 9, p. 845–851, 2016.

TAYLOR-COUSAR, J. et al. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 15, n. 1, p. 116–122, 2016.

TIERNEY, J. F. et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. **Trials**, v. 8, n. 1, p. 16, jun. 2007.

TRUST, C. F. **UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2016**. Disponível em: <<https://www.cysticfibrosis.org.uk/news/registry-report-2016>>.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products - KALYDECO (ivacaftor)**. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=203188>>.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Kalydeco (ivacaftor) [Bula]**, 2015.

UCHMANOWICZ, I. et al. Health-related quality of life of patients with cystic fibrosis assessed by the SF-36 questionnaire. **Pneumologia i alergologia polska**, v. 82, n. 1, p. 10–17, 2014.

VAN DEVANTER, D. R.; PASTA, D. J.; KONSTAN, M. W. Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.



14, n. 6, p. 763–769, 2015.

VAN GOOL, K. VAN et al. Understanding the Costs of Care for Cystic Fibrosis : An Analysis by Age and Health State. **Value in Health**, v. 16, n. 2, p. 345–355, 2013.

VERMEULEN, F. et al. Variability of sweat chloride concentration in subjects with cystic fibrosis and G551D mutations. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 1, p. 36–40, 2017.

VOLKOVA, N. et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. **Journal of Cystic Fibrosis**, ago. 2019.

WATERS, V. et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 40, n. 1, p. 61–66, 2012.

WHITING, P. et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: A systematic review and cost-effectiveness analysis. **Health Technology Assessment**, v. 18, n. 18, p. 1–106, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS** Genova WHO Press, , 2002.

ZEYBEL, G. L. et al. Ivacaftor and symptoms of extra-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis and G551D mutation. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 1, p. 124–131, 2017.

ZORGINSTITUUT NEDERLAND. Guideline for economic evaluations in healthcare. 2016.



**ANEXO 1. BULA DE KALYDECO®**

**KALYDECO®**

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Comprimidos

revestidos 150 mg



## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

**KALYDECO®**

ivacaftor

### APRESENTAÇÕES

KALYDECO® comprimidos revestidos de 150 mg: Embalagem com blísteres contendo 56 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

#### COMPOSIÇÃO

**KALYDECO® 150 mg:** cada comprimido revestido contém 150 mg de ivacaftor.

Excipientes: dióxido de silício, croscarmelose sódica, acetato e succinato de hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, cera de carnaúba, azul de indigotina 132 laca de alumínio, macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto, propilenoglicol e goma laca.

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

### 1. INDICAÇÕES

KALYDECO® (ivacaftor) é indicado para o tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais, pesando 25 kg ou mais e que apresentam uma das seguintes mutações de *gating* (classe

III) no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

KALYDECO® também é indicado para o tratamento de FC em pacientes com 18 anos de idade ou mais que apresentam uma mutação *R117H* (que possui defeitos de *gating* e condutância).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103: eficácia e segurança de ivacaftor

A eficácia de ivacaftor foi avaliada em dois estudos (Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103) de Fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos em pacientes clinicamente estáveis com FC que apresentavam a mutação *G551D* no gene *CFTR* em pelo menos um alelo e apresentavam um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) ≥40% do previsto.

Os pacientes dos dois estudos foram randomizados em uma razão de 1:1 para receberem 150 mg de ivacaftor ou placebo a cada 12 horas (q12h) com alimentos contendo gorduras durante 48 semanas, além das terapias prescritas para a FC (por exemplo, tobramicina, alfadornase). A utilização de solução salina hipertônica inalada não foi permitida.

O Estudo VX08-770-102 avaliou 161 pacientes que tinham 12 anos de idade ou mais: 122 (75,8%) dos pacientes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No período basal, o VEF<sub>1</sub> previsto médio foi de 63,6% (intervalo: 31,6% a 98,2%) e a idade média era de 26 anos (intervalo: 12 a 53 anos).

O Estudo VX08-770-103 avaliou 52 pacientes que tinham 6 a 11 anos de idade na triagem; a média (DP) de peso corporal era de 30,9 (8,63) kg, 42 (80,8%) dos pacientes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No período basal, o VEF<sub>1</sub> previsto médio foi de 84,2% (intervalo: 44,0% a 133,8%) e a idade média era de 9 anos (intervalo: 6 a 12 anos); 8 (30,8%) dos pacientes no grupo de placebo e 4 (15,4%) dos pacientes no grupo de ivacaftor apresentavam um VEF<sub>1</sub> inferior a 70% do previsto no período basal.

O *endpoint* primário de eficácia nos dois estudos consistiu na alteração absoluta média do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem em relação ao valor basal durante 24 semanas de tratamento.

A diferença de tratamento com ivacaftor e com placebo com relação à alteração absoluta média (IC de 95%) do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 foi de 10,6 pontos percentuais (8,6; 12,6) no Estudo VX08-770-102 e 12,5 pontos percentuais (6,6; 18,3) no Estudo VX08-770-103. A diferença de tratamento com ivacaftor e placebo com relação à alteração relativa média (IC de 95%) do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 foi de 17,1% (13,9; 20,2) no Estudo VX08-770-102 e de 15,8% (8,4; 23,2) no Estudo VX08-770-103. A alteração média desde o valor basal até a Semana 24 do VEF<sub>1</sub> (L) foi de 0,37 L no grupo de ivacaftor e de 0,01 L no grupo de placebo, no Estudo VX08-770-102, e de 0,30 L no grupo de ivacaftor e de 0,07 L no grupo de placebo, no Estudo VX08-770-103. Nos dois estudos, as melhoras do VEF<sub>1</sub> tiveram um início rápido (Dia 15) e sustentado durante as 48 semanas.

A diferença de tratamento entre ivacaftor e placebo em relação à alteração absoluta média (IC de 95%) de VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 em pacientes com 12 a 17 anos de idade no Estudo VX08-770-102 foi de 11,9 pontos percentuais (5,9; 17,9). A diferença de tratamento entre ivacaftor e placebo em relação à alteração absoluta média (IC de 95%) de VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 em pacientes com um VEF<sub>1</sub> previsto no período basal superior a 90% no Estudo VX08-770-103 foi de 6,9 pontos percentuais (-3,8; 17,6).

Os resultados para os *endpoints* primários e secundários clinicamente relevantes estão indicados na Tabela 1.

<b>Tabela 1: Efeito do ivacaftor sobre endpoints de eficácia primário e outros endpoints nos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103</b>				
	<b>Estudo VX08-770-102 (n=161)</b>		<b>Estudo VX08-770-103 (n=52)</b>	
<b>Endpoint</b>	<b>Diferença de tratamento * (IC de 95%)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Diferença de tratamento * (IC de 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Alteração absoluta média da ppVEF<sub>1</sub> em relação ao valor basal †</b>				
Até a Semana 24	10,6 pontos percentuais	<0,0001	12,5 pontos percentuais	<0,0001
<b>Alteração absoluta média da pontuação de domínio respiratório CFQ-R<sup>†</sup> (pontos) em relação ao valor basal ‡</b>				
Até a Semana 24	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Até a Semana 48	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
<b>Risco relativo de exacerbação pulmonar</b>				
Até a Semana 24	0,40 <sup>§</sup>	0,0016	NA	NA
Até a Semana 48	0,46 <sup>§</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Alteração absoluta média do peso corporal (kg) em relação ao valor basal</b>				
Na Semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Na Semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
<b>Alteração absoluta média do IMC (kg/m<sup>2</sup>) em relação ao valor basal</b>				
Na Semana 24	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Na Semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
<b>Alteração média do escore-z em relação ao valor basal</b>				
Peso por escore-z de idade na Semana 48 <sup>¶</sup>	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
IMC por escore-z de idade na Semana 48 <sup>¶</sup>	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001



IC: intervalo de confiança; NA: não analisado devido à baixa incidência de eventos.

\* Diferença de tratamento = efeito de ivacaftor – efeito de placebo.

† CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado é uma medida de qualidade de vida relacionada à saúde, específica para doença de FC.

‡ Os dados do Estudo VX08-770-102 foram agrupados a partir do CFQ-R para adultos/adolescentes e do CFQ-R para crianças com 12 a 13 anos de idade; os dados do Estudo VX08-770-103 foram obtidos a partir do CFQ-R para crianças com 6 a 11 anos de idade.

§ Razão de risco em relação ao tempo até a primeira exacerbação pulmonar.

¶ Em indivíduos com menos de 20 anos de idade (tabelas de crescimento CDC – Centers for Disease Control)

## ESTUDO VX08-770-105: ESTUDO DE EXTENSÃO ABERTO

No Estudo VX08-770-105, os pacientes, que completaram o tratamento nos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103 com placebo, mudaram para o tratamento com ivacaftor, enquanto que os pacientes em tratamento com ivacaftor continuaram a recebê-lo durante um mínimo de 96 semanas, ou seja, a duração do tratamento com ivacaftor foi de pelo menos 96 semanas nos pacientes do grupo de placebo/ivacaftor e de pelo menos 144 semanas nos pacientes do grupo de ivacaftor/ivacaftor.

Cento e quarenta e quatro (144) pacientes do Estudo VX08-770-102 foram transferidos para o Estudo VX08-770-105, 67 do grupo de placebo/ivacaftor e 77 do grupo de ivacaftor/ivacaftor. Quarenta e oito (48) pacientes do Estudo VX08-770-103 foram transferidos para o Estudo VX08-770-105, 22 do grupo de placebo/ivacaftor e 26 do grupo de ivacaftor/ivacaftor.

A Tabela 2 mostra os resultados da alteração absoluta média (DP) do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem para ambos os grupos de pacientes. Para os pacientes do grupo de placebo/ivacaftor, o VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem no valor basal corresponde ao do Estudo VX08-770-105, enquanto que para os pacientes do grupo de ivacaftor/ivacaftor, o valor basal corresponde ao dos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103.

<b>Tabela 2: Efeito do ivacaftor no VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem no Estudo VX08-770-105</b>			
<b>Estudo original e grupo de tratamento</b>	<b>Duração do tratamento com ivacaftor (semanas)</b>	<b>Alteração absoluta do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem (pontos percentuais) em relação ao valor basal</b>	
		<b>N</b>	<b>Média (DP)</b>
<b>Estudo VX08-770-102</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Estudo VX08-770-103</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)
* O tratamento ocorreu durante um estudo de Fase 3, controlado, cego, de 48 semanas.			
† Alteração em relação ao valor basal do estudo anterior após 48 semanas de tratamento com placebo.			

## ESTUDO VX12-770-111: ESTUDO EM PACIENTES COM FC COM MUTAÇÕES DE GATING NÃO-G551D

O Estudo VX12-770-111 foi um estudo de Fase 3, em duas partes, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado (parte 1) seguido de um período de extensão aberto de 16 semanas (parte 2) para avaliar

a eficácia e a segurança do ivacaftor em pacientes com FC com 6 anos de idade ou mais que apresentam uma mutação de *gating* (classe III) não-*G551D* no gene *CFTR*. As seguintes mutações de *gating* não-*G551D* foram representadas no grupo de tratamento de ivacaftor; *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* e *S549R*. Pacientes com uma mutação *G970R*, que foi subsequentemente identificada como uma mutação de *splice*, também foram representados neste estudo. Na parte 1, os pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1 para receberem 150 mg de ivacaftor ou placebo a cada 12 horas com alimentos contendo gordura durante 8 semanas, além dos tratamentos prescritos para a FC, e cruzados para o outro tratamento durante o segundo conjunto de 8 semanas após um período de *washout* de 4 a 8 semanas. Não era permitida a utilização de solução salina hipertônica inalada.

Na parte 1, foram incluídos 39 pacientes (idade média de 23 anos) com um VEF<sub>1</sub> basal ≥ 40% do previsto (VEF<sub>1</sub> previsto médio de 78% [intervalo: 43% a 119%]). Sessenta e dois por cento desses pacientes (62%, 24/39) apresentavam a mutação *F508del-CFTR* no segundo alelo. Um total de 36 pacientes prosseguiu para a parte 2 (18 por grupo de tratamento).

Na parte 1 do Estudo VX12-770-111, o VEF<sub>1</sub> previsto, em porcentagem, médio no período basal para os pacientes tratados com placebo foi de 79,3%, enquanto que nos pacientes tratados com ivacaftor esse valor foi de 76,4%. O valor médio geral pós-basal foi de 76,0% e 83,7%, respectivamente. A alteração absoluta média do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem (*endpoint* primário de eficácia) desde o valor basal até a Semana 8 foi de 7,5% no período correspondente ao ivacaftor e de -3,2% no período correspondente ao placebo.

O efeito de ivacaftor na população geral na parte 1 e parte 2 do Estudo VX12-770-111 (incluindo os *endpoints* secundários da alteração absoluta no índice de massa corporal [IMC] e alteração absoluta no domínio respiratório CFQ-R) é apresentado na Tabela 3.

<b>Tabela 3: Efeito de ivacaftor para as variáveis de eficácia na população geral no Estudo VX12-770- 111</b>						
<b>Estudo VX12-770-111</b>	<b>Alteração absoluta do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem (pontos percentuais)</b>	<b>Valor p</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Valor p</b>	<b>Pontuação do CFQ-R no domínio respiratório (pontos)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Parte 1 (n=39)*</b>	Até a Semana 8	<0,0001	Na Semana 8	<0,0001	Até a Semana 8	<0,0001
	10,7 (7,3; 14,1)		0,66 (0,34; 0,99)		9,6 (4,5; 14,7)	
<b>Parte 2 (n=36)†</b>	Na Semana 16 adicional		Na Semana 16 adicional		Na Semana 16 adicional	
24 semanas de tratamento contínuo com ivacaftor (n=18)	13,5 (10,1)	Não se aplica	1,3 (0,8)	Não se aplica	11,4 (13,6)	Não se aplica

16 semanas de tratamento contínuo com ivacaftor (n=18)	10,4 (13,2)	Não se aplica	0,4 (1,1)	Não se aplica	9,1 (16,7)	Não se aplica
--	----------------	---------------	--------------	---------------	---------------	---------------

\* Resultados apresentados como a alteração média (IC de 95%) para os pacientes tratados com ivacaftor vs placebo em relação ao valor basal.

† Resultados apresentados como a alteração média (DP) para as 24 semanas de tratamento com ivacaftor

## ESTUDO VX11-770-110: ESTUDO EM PACIENTES COM FC COM UMA MUTAÇÃO R117H NO GENE CFTR

O Estudo VX11-770-110 avaliou 69 pacientes com 6 anos de idade ou mais; 53 (76,8%) pacientes apresentavam a mutação *F508del* no segundo alelo. No período basal, o VEF<sub>1</sub> médio previsto foi de 73% (intervalo: 32,5% a 105,5%) e a idade média era de 31 anos (intervalo: 6 a 68 anos). A alteração média absoluta desde o valor basal até a Semana 24 do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem (*endpoint* primário de eficácia) não foi estatisticamente significativa ( $P=0,1979$ ).

Foi conduzida uma análise de subgrupo em pacientes com 18 anos de idade ou mais. O tratamento com ivacaftor resultou em uma melhora significativa na alteração absoluta média do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem até a Semana 24 em comparação com o placebo ( $P=0,0119$ ).

Em uma análise de subgrupo em pacientes de 6 a 11 anos de idade, a alteração absoluta média do VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem desde o valor basal até a Semana 24 foi estatisticamente significativa em favor do placebo ( $P=0,0301$ ). Não foi conduzida uma análise estatística nos indivíduos de 12 a 17 anos, pois apenas 2 pacientes foram incluídos nesse estudo.

Outras variáveis de eficácia incluíram a alteração absoluta do cloreto no suor do valor basal até as 24 semanas de tratamento, alteração absoluta do IMC do valor basal até as 24 semanas de tratamento e alteração absoluta do domínio respiratório CFQ-R durante as 24 semanas de tratamento. Em pacientes com 18 anos de idade ou mais, a diferença de tratamento para a taxa de alteração do IMC do valor basal até a Semana 24 foi de 0,3064 kg/m<sup>2</sup>, o que não foi estatisticamente significativo ( $P=0,7845$ ). A diferença de tratamento para a alteração média absoluta na pontuação respiratória de FC desde o valor basal até a Semana 24 foi estatisticamente significativa ( $P=0,0017$ ). Os resultados são apresentados na Tabela 4.

<b>Tabela 4: Efeito de ivacaftor na população geral (VEF<sub>1</sub> previsto em porcentagem e pontuação do domínio respiratório CFQ-R) e em subgrupos relevantes durante 24 semanas</b>							
		<b>Alteração absoluta até a Semana 24 - Todos os pacientes randomizados</b>					
		<b>% VEF<sub>1</sub> Previsto (Pontos percentuais)</b>			<b>Pontuação do domínio respiratório CFQ-R (Pontos)</b>		
<b>Parâmetro de subgrupo</b>	<b>Medicamento em Estudo</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>Diferença de tratamento (IC de 95%)</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>Diferença de tratamento (IC de 95%)</b>



≥18 anos	Placebo	26	-0,5	5,0	26	-0,5	12,6
	Ivacaftor	24	4,5	(1,1; 8,8)	24	12,2	(5,0; 20,3)

### 3. CARACTERÍSTICAS

#### FARMACOLÓGICAS PROPRIEDADES

#### FARMACODINÂMICAS

- Mecanismo de ação

Ivacaftor é um potencializador da proteína CFTR. A proteína CFTR é um canal de cloreto presente na superfície de células epiteliais em múltiplos órgãos. Ivacaftor facilita o aumento de transporte de cloreto ao potencializar a probabilidade de abertura de canal (ou *gating*) da proteína CFTR na superfície celular. O nível geral de transporte CFTR de cloreto mediado por ivacaftor é dependente da quantidade de proteína CFTR na superfície celular e o quanto responsiva uma proteína CFTR mutante específica é relação à potencialização de ivacaftor.

Ivacaftor potencializa:

- A probabilidade de abertura de canal de formas mutantes de CFTR associadas a defeitos na atividade de *gating* do canal, incluindo as mutações *G551D*-, *G178R*-, *S549N*-, *S549R*-, *G551S*-, *G1244E*-, *S1251N*-, *S1255P*- e *G1349D*- de *CFTR*, resultando na melhora de transporte de cloreto *in vitro*.
- A probabilidade de abertura de canal de R117H-CFTR, que tem uma baixa probabilidade de abertura de canal (*gating*) e amplitude de corrente do canal reduzida (condutância) comparada ao CFTR normal.

A mutação *G970R* causa um defeito de *splicing*, resultando em pouca a nenhuma proteína CFTR na superfície celular; o baixo nível resultante de proteína pode ser potencializado por ivacaftor.

#### EFEITOS FARMACODINÂMICOS

Em estudos clínicos (Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103) em pacientes com a mutação *G551D* em um alelo do gene *CFTR*, ivacaftor levou a diminuições rápidas (15 dias), substanciais (a alteração média do cloreto do suor desde o valor basal até a Semana 24 foi de -48 mmol/L [IC de 95% -51, -45] e de -54 mmol/L [IC de 95% -62, -47], respectivamente) e sustentadas (durante 48 semanas) da concentração de cloreto no suor.

Em um estudo clínico em pacientes que apresentavam uma mutação de *gating* não-*G551D* no gene *CFTR* (Estudo VX12-770-111), o tratamento com ivacaftor levou a uma rápida (15 dias) e substancial alteração média do cloreto no suor de -49 mmol/L (IC de 95% -57, -41) ao longo de 8 semanas de tratamento em



relação ao valor basal. Entretanto, em pacientes com a mutação *G970R-CFTR*, a alteração absoluta média (DP) do cloreto no suor na Semana 8 foi de -6,25 (6,55) mmol/L.

Em um estudo clínico (Estudo VX11-770-110) em 69 pacientes com 6 anos de idade ou mais com FC e com uma mutação *R117H* no gene *CFTR*, a diferença de tratamento na alteração média do cloreto no suor desde o valor basal até as 24 semanas de tratamento foi de -24 mmol/L (IC de 95% -28, -20) e em pacientes com 18 anos de idade ou mais foi de -22 mmol/L (IC de 95% -26, -17). A alteração média do cloreto no suor foi consistente entre os subgrupos, incluindo idade, status Poli-T e VEF<sub>1</sub>.

## PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A farmacocinética de ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e pacientes com FC. Após a administração oral de uma dose única de 150 mg a voluntários saudáveis em estado alimentado, as médias ( $\pm$ DP) da AUC e da  $C_{m\acute{a}x}$  foram de 10600 (5260) ng\*h/mL e de 768 (233) ng/mL, respectivamente. Após a administração a cada 12 horas, foram atingidas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de ivacaftor nos Dias 3 a 5, com uma razão de acúmulo que variou entre 2,2 e 2,9. A meia-vida terminal aparente foi de aproximadamente 12 horas após uma dose única no estado alimentado.

A depuração aparente (CL/F) de ivacaftor foi semelhante para indivíduos saudáveis e pacientes com FC. A CL/F média ( $\pm$ DP) para uma dose única de 150 mg foi de 17,3 (8,4) L/h em indivíduos saudáveis.

### • ABSORÇÃO

Após múltiplas administrações de doses orais de ivacaftor, a exposição ao ivacaftor aumentou de um modo geral com a dose de 25 mg a cada 12 horas a 450 mg a cada 12 horas. A exposição ao ivacaftor aumentou aproximadamente 2,5 a 4 vezes quando administrado com alimentos contendo gorduras. Portanto, ivacaftor deve ser administrado com alimentos contendo gorduras. O  $t_{m\acute{a}x}$  mediano (intervalo) é de aproximadamente 4,0 (3,0; 6,0) horas no estado alimentado.

### • DISTRIBUIÇÃO

A ligação de ivacaftor às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida e à albumina. Ivacaftor não se liga aos eritrócitos humanos.

Após a administração oral de 150 mg a cada 12 horas durante 7 dias em voluntários saudáveis no estado alimentado, a média ( $\pm$ DP) do volume de distribuição aparente foi de 353 (122) L.

### • METABOLISMO

Ivacaftor é extensamente metabolizado em humanos. Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o ivacaftor é metabolizado principalmente por CYP3A. M1 e M6 são os dois metabólitos principais do ivacaftor no ser humano. M1 tem aproximadamente um sexto da potência do ivacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. M6 tem menos de um quinquagésimo da potência do ivacaftor e não é considerado farmacologicamente ativo.

### • EXCREÇÃO



Após a administração oral, a maior parte do ivacaftor (87,8%) foi eliminada nas fezes após conversão metabólica. Os principais metabólitos M1 e M6 são responsáveis por aproximadamente 65% da dose total eliminada, com 22% na forma de M1 e 43% na forma de M6. Houve uma excreção urinária insignificante de ivacaftor na forma inalterada do composto de origem.

- **PROPORCIONALIDADE DOSE/TEMPO**

A farmacocinética do ivacaftor é geralmente linear com relação ao tempo ou intervalo de doses de 25 mg a 250 mg.

- **INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**

Após uma dose única de 150 mg de ivacaftor, os indivíduos adultos com a função hepática moderadamente comprometida (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram uma  $C_{m\acute{a}x}$  de ivacaftor semelhante (média  $[\pm DP]$  de 735 [331] ng/mL), mas um aumento de aproximadamente duas vezes da  $AUC_{0-\infty}$  de ivacaftor (média  $[\pm DP]$  de 16800 [6140] ng\*h/mL) em comparação com indivíduos saudáveis com dados demográficos correspondentes. Simulações efetuadas para prever a exposição em estado de equilíbrio de ivacaftor demonstraram que ao reduzir a dosagem de 150 mg q12h para 150 mg uma vez ao dia, os indivíduos com insuficiência hepática moderada teriam valores de  $C_{m\acute{i}n}$  em estado equilíbrio comparáveis aos obtidos com uma dose de 150 mg q12h em adultos sem insuficiência hepática. Desta forma, nos pacientes com insuficiência hepática moderada recomenda-se uma dose menor de 150 mg uma vez ao dia. O impacto da insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh, pontuação de 5 a 6) sobre a farmacocinética do ivacaftor não foi estudado, mas espera-se que o aumento da  $AUC_{0-\infty}$  de ivacaftor seja menos que o dobro. Portanto, não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve.

Não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh, pontuação de 10 a 15), mas espera-se que a exposição seja mais elevada do que em pacientes com insuficiência hepática moderada. O uso de ivacaftor em pacientes com insuficiência hepática grave não é, desta forma, recomendado a não ser que os benefícios superem os riscos. Nestes casos, a dose inicial deve ser de 150 mg uma vez ao dia ou com menor frequência. Os intervalos de administração devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade.

- **INSUFICIÊNCIA RENAL**

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com ivacaftor em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo farmacocinético em seres humanos, houve uma eliminação mínima de ivacaftor e seus metabólitos na urina (apenas 6,6% da radioatividade total foram recuperados na urina). Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma inalterada do composto de origem é insignificante (menos de 0,01% após uma dose oral única de 500 mg). Portanto, não se recomendam ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal leve e moderada. Contudo, recomenda-se precaução quando se administra ivacaftor a pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 mL/min) ou doença renal em fase terminal.

## • POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

A exposição ao ivacaftor observada em estudos de Fase 2 e 3, como determinada utilizando-se a análise de farmacocinética (PK) populacional, é apresentada por faixa etária (e peso corporal para pacientes com menos de 12 anos de idade) na Tabela 5. As exposições em pacientes com 6 a 11 anos de idade são previsões com base em simulações do modelo de PK populacional utilizando-se dados obtidos nessa faixa etária.

<b>Tabela 5: Exposição ao ivacaftor por faixa etária</b>			
<b>Faixa etária</b>	<b>Dose</b>	<b>C<sub>min, ss</sub> (ng/mL)</b>	<b>AUC<sub>ss</sub> (ng*h/mL)</b>
6 a 11 anos (≥25 kg)	150 mg q12h	958 (546)	15300 (7340)
12 a 17 anos	150 mg q12h	564 (242)	9240 (3420)
Adultos (≥18 anos)	150 mg q12h	701 (317)	10700 (4100)

## • IDOSOS

A eficácia e a segurança de ivacaftor em pacientes idosos não foram estabelecidas.

## • GÊNERO

O efeito do gênero na farmacocinética de ivacaftor foi avaliado utilizando-se a farmacocinética populacional de dados de estudos clínicos de ivacaftor. Não são necessários ajustes da dose com base no gênero.

## DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente excessivas da exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Ivacaftor produziu um efeito inibidor dependente da concentração sobre as correntes de cauda do hERG (gene relacionado ao ether-à-go-go humano), com um IC<sub>15</sub> de 5,5 μM, o que é comparável à C<sub>máx</sub> (5,0 μM) para o ivacaftor na dose terapêutica. No entanto, não foi observado prolongamento do intervalo QT induzido pelo ivacaftor em um estudo por telemetria em cão em doses únicas de até 60 mg/kg, ou em medições do ECG em estudos de dose repetida de até 1 ano de duração no nível de dose de 60 mg/kg/dia em cães (C<sub>máx</sub> após 365 dias = 36,2 a 47,6 μM). Ivacaftor produziu um aumento relacionado à dose, mas transitório, dos parâmetros da pressão arterial em cães em doses orais únicas de até 60 mg/kg.

Ivacaftor não causou toxicidade do sistema reprodutivo em ratos machos e fêmeas a 200 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Nas fêmeas, dosagens superiores a esta foram associadas a diminuições do índice de fertilidade geral, número de gravidez, número de corpos lúteos e locais de implantação, assim como alterações do ciclo estral. Em machos, observaram-se ligeiras diminuições dos pesos das vesículas seminais. Ivacaftor não foi teratogênico quando administrado por via oral a ratas e coelhas prenhes durante a fase de organogênese do desenvolvimento fetal em doses aproximadamente 5 vezes (com base na soma de AUCs para ivacaftor e seus principais metabólitos) e 11 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada em seres humanos (DMRH) (com base na AUC para ivacaftor), respectivamente. Em doses tóxicas maternas em



ratos, ivacaftor produziu diminuições do peso corporal fetal e um aumento da incidência de costelas cervicais, costelas hipoplásicas, costelas onduladas e irregularidades do esterno, incluindo fusões. O significado desses achados para humanos é desconhecido.

Ivacaftor não causou defeitos do desenvolvimento na prole de ratas prenhes que receberam doses de 100 mg/kg/dia por via oral desde a gestação até ao parto e desmame. Doses superiores a esta resultaram em índices de sobrevivência e lactação que foram 92% e 98% dos valores de controle, respectivamente, assim como diminuições dos pesos corporais das crias. Foi observada transferência placentária de ivacaftor em ratas e coelhas prenhes.

Foram observados achados de catarata em ratos juvenis que receberam a administração do Dia 7 ao Dia 35 pós-natal com níveis de dose de 10 mg/kg/dia ou superiores (0,17 e 0,27 vez a DMRH com base na exposição sistêmica de ivacaftor e seus metabólitos; as exposições foram obtidas por análise não compartimental [ANC] das concentrações plasmáticas de todos os indivíduos no Estudo VX12-770-111). Esse achado não foi observado em fetos provenientes de ratos fêmeas tratados do Dia 7 ao Dia 17 de gestação, em filhotes de rato expostos em determinado grau através da ingestão de leite até o Dia 20 pós-natal, ou em estudos de toxicidade de dose repetida (isto é, em ratos com 7 semanas de vida ou em cães com 4 a 5 meses de vida). A potencial relevância desses achados para a espécie humana é desconhecida. Estudos de dois anos em camundongos e ratos realizados para avaliar o potencial carcinogênico do ivacaftor demonstraram que o ivacaftor não foi carcinogênico nessas espécies. As exposições plasmáticas ao ivacaftor em camundongos na dose não carcinogênica (200 mg/kg/dia, a dose mais elevada testada) foram aproximadamente 4 a 7 vezes mais elevadas do que os níveis plasmáticos mensurados em seres humanos após a terapia com ivacaftor e pelo menos 1,2 a 2,4 vezes maior com relação à soma das AUCs para ivacaftor e seus principais metabólitos. As exposições plasmáticas ao ivacaftor em ratos na dose não carcinogênica (50 mg/kg/dia, a dose mais alta testada) foram aproximadamente 16 a 29 vezes mais elevadas do que os níveis plasmáticos mensurados em seres humanos após a terapia com ivacaftor e 6 a 9 vezes maior com relação à soma das AUCs para ivacaftor e seus principais metabólitos.

A genotoxicidade do ivacaftor foi negativa em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

KALYDECO® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Os resultados de eficácia de um estudo de Fase 2 em pacientes com FC que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa no VEF<sub>1</sub> durante 16



semanas de tratamento com ivacaftor em comparação com o placebo. Portanto, a utilização de KALYDECO® nestes pacientes não é recomendada.

## **EFEITO NOS TESTES DA FUNÇÃO HEPÁTICA**

Elevações moderadas das transaminases (alanina transaminase [ALT] ou aspartato transaminase [AST]) são comuns em indivíduos com FC. Nos Estudos VX08-770-102, VX08-770-103 e VX08-770-104, a incidência e características clínicas de elevações das transaminases foram semelhantes entre os indivíduos nos grupos de tratamento com ivacaftor e placebo. No subconjunto de pacientes com um histórico médico de transaminases elevadas, foi relatado um nível elevado de ALT ou AST mais frequente em pacientes que receberam ivacaftor em comparação com o placebo. Portanto, os testes da função hepática são recomendados para todos os pacientes antes de iniciar o ivacaftor, a cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento e anualmente após esse período. Para pacientes com histórico de elevações das transaminases, considerar o monitoramento mais frequente de testes da função hepática. Os pacientes, que desenvolvem um aumento inexplicado dos níveis de transaminase durante o tratamento, devem ser cuidadosamente monitorados até que as anormalidades sejam resolvidas, e deve-se levar em consideração a continuação do tratamento após a avaliação dos benefícios e riscos individuais.

## **INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS**

Ivacaftor é um substrato de CYP3A4 e CYP3A5. Os medicamentos que inibem ou induzem a atividade de CYP3A podem ter um impacto na farmacocinética do ivacaftor. A dose de ivacaftor deve ser ajustada quando utilizada concomitantemente com inibidores potentes ou moderados de CYP3A. A exposição ao ivacaftor pode ser reduzida pela utilização concomitante de indutores de CYP3A, o que pode, potencialmente, resultar em uma perda de eficácia de ivacaftor.

## **CATARATA**

Foram relatados casos de opacidade não congênita do cristalino, sem impacto na visão, em pacientes pediátricos tratados com ivacaftor. Embora em alguns casos estivessem presentes outros fatores de risco (tais como a utilização de corticosteroides e a exposição à radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao ivacaftor. Recomendam-se exames oftalmológicos no período basal e acompanhamento em pacientes pediátricos a iniciarem tratamento com ivacaftor.

## **EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E OPERAR MÁQUINAS**

Foi relatada tontura em pacientes que receberam ivacaftor, o que pode influenciar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Os pacientes, que apresentarem tonturas enquanto estiverem fazendo uso de KALYDECO®, devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas até os sintomas diminuírem.

## **FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

- **Fertilidade**



Ivacaftor afetou os índices de fertilidade e de atividade reprodutiva em ratos machos e fêmeas na dose de 200 mg/kg/dia (resultando em exposições de aproximadamente 8 e 5 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada em seres humanos [DMRH] com base na soma das AUCs do ivacaftor e seus principais metabólitos) quando foi administrado às fêmeas antes da gestação e na fase inicial da gestação. Não se observaram efeitos sobre os índices de fertilidade e de atividade reprodutiva em machos ou fêmeas em doses  $\leq 100$  mg/kg/dia (resultando em exposições aproximadamente de 6 e 3 vezes, respectivamente, a DMRH com base na soma das AUCs do ivacaftor e seus principais metabólitos).

- **GRAVIDEZ**

Categoria de risco na Gravidez: B

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de ivacaftor em mulheres grávidas. Estudos de toxicidade do desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram indícios de efeitos nocivos para o feto resultantes do ivacaftor em doses diárias de aproximadamente 5 vezes (com base na soma das AUCs do ivacaftor e seus principais metabólitos) e 11 vezes, respectivamente, a DMRH (com base na AUC do ivacaftor). Como os estudos de reprodução em animais não são sempre indicativos da resposta humana, ivacaftor deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

## **ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES**

### **GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

- **Lactação**

Não se sabe se o ivacaftor e/ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Demonstrou-se que o ivacaftor é excretado no leite de ratas fêmeas lactantes. A utilização segura de ivacaftor durante a amamentação não foi estabelecida. Ivacaftor deve ser utilizado durante a amamentação apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

## **LACTOSE**

Atenção: Este medicamento contém Açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Os comprimidos revestidos de KALYDECO<sup>®</sup> contêm uma quantidade muito pequena de lactose (1 comprimido = 167,2 mg de lactose). Isso deve ser levado em consideração em pacientes com intolerância à lactose ou Diabetes.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Ivacaftor é um substrato de CYP3A4 e CYP3A5. É um inibidor fraco de CYP3A e da glicoproteína-P (P-gp) e um inibidor potencial de CYP2C9.



## MEDICAMENTOS QUE AFETAM A FARMACOCINÉTICA DO IVACAFTOR

- **Inibidores de CYP3A**

Ivacaftor é um substrato sensível de CYP3A. A coadministração com cetoconazol, um inibidor potente de CYP3A, aumentou 8,5 vezes a exposição ao ivacaftor (determinada como a área sob a curva [AUC]) e aumentou o hidroximetil-ivacaftor (M1) em uma extensão menor que o ivacaftor. Recomenda-se uma diminuição da dose de ivacaftor para um comprimido duas vezes por semana durante a coadministração com inibidores potentes de CYP3A, como o cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina.

A coadministração com fluconazol, um inibidor moderado de CYP3A, aumentou a exposição ao ivacaftor em três vezes e aumentou o M1 em uma extensão menor que o ivacaftor. Recomenda-se uma diminuição da dose de KALYDECO® para 150 mg uma vez ao dia em pacientes que administram concomitantemente inibidores moderados de CYP3A, como o fluconazol e a eritromicina.

A coadministração de ivacaftor com suco de toranja (*grapefruit*), que contém um ou mais componentes que inibem moderadamente a CYP3A, pode aumentar a exposição ao ivacaftor. Os alimentos, que contêm toranja, carambola ou laranjas de Sevilha, devem ser evitados durante o tratamento com ivacaftor.

- **INDUTORES DE CYP3A**

A coadministração de ivacaftor com rifampicina, um indutor potente de CYP3A, diminuiu a exposição ao ivacaftor (AUC) em 89% e diminuiu o M1 em uma extensão menor que o ivacaftor. A coadministração com indutores potentes de CYP3A, como a rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hipérico (*Hypericum perforatum*) não é recomendada.

O uso concomitante de indutores moderados de CYP3A pode diminuir a exposição ao ivacaftor e, consequentemente, reduzir a eficácia de ivacaftor.

Não é recomendado ajuste da dose quando utilizado com indutores fracos de CYP3A.

- **CIPROFLOXACINA**

A coadministração de ciprofloxacina com ivacaftor não afetou a exposição de ivacaftor. Não é necessário ajuste da dose quando ivacaftor é coadministrado com ciprofloxacina.



## MEDICAMENTOS QUE SÃO AFETADOS PELO IVACAFTOR:

- Substratos de CYP3A, P-gp ou CYP2C9

Com base em dados *in vitro*, o ivacaftor e seu metabólito M1 têm o potencial de inibir CYP3A e P-gp. A coadministração com midazolam oral, um substrato sensível de CYP3A, aumentou 1,5 vez a exposição ao midazolam, o que é consistente com a inibição fraca de CYP3A pelo ivacaftor. A coadministração com digoxina, um substrato sensível da P-gp, aumentou 1,3 vez a exposição à digoxina, o que é consistente com uma inibição fraca da P-gp pelo ivacaftor. A administração de ivacaftor pode aumentar a exposição sistêmica de medicamentos que são substratos sensíveis de CYP3A e/ou da P-gp, o que pode aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e as reações adversas. Utilizar com precaução e monitorar quanto aos efeitos colaterais relacionados às benzodiazepinas durante a utilização concomitante com midazolam, alprazolam, diazepam ou triazolam. Utilizar com precaução e monitorar de forma apropriada durante a utilização concomitante com digoxina, ciclosporina ou tacrolimo. O ivacaftor pode inibir a CYP2C9. Portanto, recomenda-se o monitoramento da Razão Normalizada Internacional (RNI) durante a coadministração com varfarina.

- **OUTRAS RECOMENDAÇÕES**

Ivacaftor foi estudado com um contraceptivo oral à base de estrogênio/progesterona, e verificou-se que não tinha efeito significativo nas exposições do contraceptivo oral. Não se espera que o ivacaftor modifique a eficácia dos contraceptivos orais. Consequentemente, não é necessário ajuste da dose dos contraceptivos orais.

Ivacaftor foi estudado com o substrato de CYP2C8, rosiglitazona. Não se detectou nenhum efeito significativo na exposição à rosiglitazona. Consequentemente, não é necessário ajuste da dose de substratos de CYP2C8, como a rosiglitazona.

Ivacaftor foi estudado com o substrato de CYP2D6, desipramina. Não se detectou nenhum efeito significativo na exposição à desipramina. Consequentemente, não é necessário ajuste da dose de substratos de CYP2D6, como a desipramina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KALYDECO® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade dos comprimidos revestidos de KALYDECO® é de 24 meses a partir da data de fabricação.



## **NÚMERO DE LOTE E DATAS DE FABRICAÇÃO E VALIDADE: VIDE EMBALAGEM.**

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de KALYDECO<sup>®</sup> são comprimidos azul-claros em formato de cápsula (dimensões 16,5 × 8,4 mm) com a impressão “V 150” em tinta preta em um lado e lisos no outro lado. Os comprimidos revestidos de KALYDECO<sup>®</sup> são embalados em blísteres.

## **ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO. TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Se o genótipo do paciente for desconhecido, deve-se realizar um método de genotipagem exato e validado antes de iniciar o tratamento, para confirmar a presença de uma mutação indicada em pelo menos um alelo do gene *CFTR*.

### **POSOLOGIA**

Adultos, adolescentes e crianças com  $\geq 6$  anos de idade e pesando  $\geq 25$  kg devem tomar 1 comprimido de KALYDECO<sup>®</sup> a cada 12 horas (dose diária total de 300 mg).

### **MODO DE USAR**

Os comprimidos são para uso oral. Os pacientes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros (por exemplo, os pacientes não devem mastigar, quebrar ou dissolver o comprimido).

### **ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER PARTIDO, ABERTO OU MASTIGADO.**

KALYDECO<sup>®</sup> deve ser tomado com alimentos contendo gorduras. Refeições e lanches recomendados nas diretrizes de FC ou refeições recomendadas em diretrizes nutricionais padrão contêm quantidades adequadas de gordura. Deve ser administrado um tamanho de porção de alimentos de uma dieta típica de FC apropriados para a idade. Exemplos de refeições que contêm gordura são aqueles preparados com manteiga ou óleos, ou aqueles contendo ovos, queijos, nozes, leite integral ou carnes. Alimentos contendo toranja, carambola ou laranjas de Sevilha devem ser evitados durante o tratamento com ivacaftor.

### **DOSE ESQUECIDA**

Se uma dose for esquecida nas primeiras 6 horas após a hora em que é normalmente tomada, o paciente deve ser instruído a tomá-la assim que possível e depois tomar a dose seguinte à hora regularmente



programada. Se tiverem decorrido mais de 6 horas desde a hora em que a dose é normalmente tomada, o paciente deve ser instruído a esperar até a próxima dose programada.

## **IDOSOS**

A eficácia e a segurança de KALYDECO® em pacientes com 65 anos de idade ou mais não foram estabelecidas.

## **INSUFICIÊNCIA RENAL**

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Recomenda-se precaução durante a utilização de ivacaftor em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina menor ou igual a 30 mL/min) ou doença renal em fase terminal.

## **INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**

Não é necessário ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh).

A dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido uma vez ao dia para pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh).

Ivacaftor deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh). Não há experiência com o uso de ivacaftor em pacientes com insuficiência hepática grave e, portanto, seu uso não é recomendado, a menos que os benefícios superem os riscos. Nesses casos, a dose recomendada é de um comprimido uma vez ao dia ou em menor frequência.

Os intervalos de administração devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade.

## **USO CONCOMITANTE DE INIBIDORES DE CYP3A**

Quando coadministrado com inibidores fortes de CYP3A (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina), a dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido duas vezes por semana.

Quando coadministrado com inibidores moderados de CYP3A (por exemplo, fluconazol, eritromicina), a dose de ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido uma vez ao dia.

## **USO PEDIÁTRICO**

Os comprimidos revestidos de KALYDECO® não são aprovados para uso em crianças abaixo de 6 anos de idade e pesando menos de 25 kg.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas foram identificadas com base em dados agrupados dos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103, controlados por placebo, de 48 semanas em pacientes com 6 anos de idade ou mais que apresentavam uma mutação *G551D* no gene *CFTR*.

A Tabela 6 lista as reações adversas por frequência. Categorias de incidência: muito comum:  $\geq 10\%$ ; comum:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ; incomum:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ; rara:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ; muito rara:  $< 0,01\%$ ; incidência



desconhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis (derivados de dados espontâneos pós- comercialização).

<b>Tabela 6: Reações adversas em pacientes tratados com ivacaftor</b>	
<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
Infecção do trato respiratório superior	Muito comum
Nasofaringite	Muito comum
Cefaleia	Muito comum
Dor orofaríngea	Muito comum
Congestão nasal	Muito comum
Dor abdominal	Muito comum
Diarreia	Muito comum
Erupção cutânea	Muito comum



Náusea	Muito comum
Rinite	Comum
Tontura	Comum
Congestão dos seios nasais	Comum
Eritema faríngeo	Comum
Bactérias na expectoração	Comum
Dor de ouvido	Comum
Desconforto no ouvido	Comum
Zumbido	Comum
Hiperemia timpânica	Comum
Desordem vestibular	Comum
Massa mamária	Comum
Aumento da glicose sanguínea	Comum
Artralgia	Comum
Dor torácica musculoesquelética	Comum
Mialgia	Comum
Dor pleurítica	Comum
Sibilo	Comum
Acne	Comum
Congestão do ouvido	Incomum
Ginecomastia	Incomum
Desordem no mamilo	Incomum
Dor nos mamilos	Incomum

**Dados de segurança dos seguintes estudos adicionais são consistentes com aqueles observados nos Estudos VX08-770-102 e VX08-770-103:**

- Estudo de extensão, aberto, de 96 semanas em 192 pacientes que apresentavam uma mutação *G551D* no gene *CFTR* (Estudo VX08-770-105)
- Estudo de extensão, cruzado, de 8 semanas e aberto, de 16 semanas em pacientes com 6 anos de idade ou mais que apresentavam uma mutação de *gating* (classe III) não-*G551D* no gene *CFTR* (38 pacientes receberam ivacaftor por até 24 semanas) (Estudo VX12-770-111)

## **ANORMALIDADES LABORATORIAIS**

- Elevações das transaminases

Durante os Estudos VX08-770-102, VX08-770-103 e VX08-770-104, controlados por placebo, de até 48 semanas, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) >8, >5 ou >3 x o limite superior normal (LSN) foi de 1,8%, 2,3% e 5,9% em pacientes tratados com ivacaftor e 1,5%, 2,3% e 8,3% em pacientes tratados com placebo, respectivamente. Três pacientes, dos quais 2 (1,5%) em tratamento com placebo e 1 (0,5%) em tratamento com ivacaftor, descontinuaram o tratamento permanentemente devido a transaminases elevadas, todas >8 x LSN. Nenhum paciente tratado com ivacaftor apresentou uma elevação das transaminases >3 x LSN associada a uma elevação da bilirrubina total >1,5 x LSN. Nos



pacientes tratados com ivacaftor, a maior parte das elevações das transaminases até 5 x LSN foi resolvida sem interrupção do tratamento. A administração de ivacaftor foi interrompida na maior parte dos pacientes com elevações das transaminases >5 x LSN. Em todos os casos, nos quais a administração foi interrompida devido a elevações das transaminases, foi possível retomar a administração do ivacaftor.

**ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS, MESMO QUE INDICADO E UTILIZADO CORRETAMENTE, PODEM OCORRER EVENTOS ADVERSOS IMPREVISÍVEIS OU DESCONHECIDOS. NESSE CASO, NOTIFIQUE OS EVENTOS ADVERSOS PELO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA - NOTIVISA, DISPONÍVEL EM [WWW.ANVISA.GOV.BR/HOTSITE/NOTIVISA/INDEX.HTM](http://WWW.ANVISA.GOV.BR/HOTSITE/NOTIVISA/INDEX.HTM), OU PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA ESTADUAL OU MUNICIPAL.**

#### **10. SUPERDOSE**

Não existe um antídoto específico para a superdose com ivacaftor. O tratamento da superdose consiste em medidas gerais de suporte, incluindo o monitoramento dos sinais vitais, testes da função hepática e observação do estado clínico do paciente.

**EM CASO DE INTOXICAÇÃO LIGUE PARA 0800 722 6001, SE VOCÊ PRECISAR DE MAIS ORIENTAÇÕES.**

#### **III – DIZERES LEGAIS**

---

**MS 1.3823.0002**

**Farm. Resp.: Marcio Guedes dos Anjos – CRF-SP 71897**

#### **REGISTRADO E IMPORTADO POR:**

**Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.**

**Rua Trindade nº 125, Bloco 2 - Jardim Margarida**

**CEP 06730-000 - Vargem Grande Paulista - SP CNPJ**

**21.798.065/0001-02**



## SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR (SAC) 0800 047 4048

Fabricado por:

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, EUA ou

Aesica Queenborough Ltd.

Queenborough, Reino Unido

### EMBALADO POR:

Almac Pharma Services Ltd.

Craigavon, Reino Unido

ou

AndersonBrecon Inc.

Rockford, EUA

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/09/2019



Histórico de alterações da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
08/01/2019	001417/19-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2017	2217482/17-9	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	03/09/2018	Texto de bula inicial	V P/ V P S	150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56
		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2019		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2019	Dizeres Legais	V P/ V P S	150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56

## ANEXO 2. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

## ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Ramsey 2011 (RAMSEY et al., 2011)	Davies 2013 (DAVIES et al., 2013b)	McKone 2014 (MCKONE et al., 2014)	Peleg 2017 (PELEG et al., 2018)	Edgeworth 2017 (EDGEWORTH et al., 2017)
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>3. Houve sigilo da alocação?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Parâmetros	Ramsey 2011 (RAMSEY et al., 2011)	Davies 2013 (DAVIES et al., 2013b)	McKone 2014 (MCKONE et al., 2014)	Peleg 2017 (PELEG et al., 2018)	Edgeworth 2017 (EDGEWORTH et al., 2017)
	( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?</b>	(X) Sim  ( ) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim  ( ) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim  ( ) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim  ( ) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim  ( ) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b>	Placebo: 10/78 (13%) Ivacaftor: 6/83 (7%)	Placebo: 4/26 (15,4%) Ivacaftor: 0/26 (0%)	<b>Adultos</b> Placebo- ivacaftor: 11/67 Ivacaftor- ivacaftor: 5/77  <b>Crianças</b> Placebo- ivacaftor: 1/22 Ivacaftor- ivacaftor: 2/26	ND.	ND.
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</b>	(X) Sim  ( ) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica	( ) Sim  (X) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica	(X) Sim  ( ) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica	( ) Sim  (X) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica	(X) Sim  ( ) Não  ( ) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica
<b>10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	( ) Sim  ( ) Não  (X) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica	( ) Sim  ( ) Não  (X) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica	( ) Sim  ( ) Não  (X) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica	( ) Sim  ( ) Não  (X) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica	( ) Sim  ( ) Não  (X) Sem informações que permitam avaliação  ( ) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.**

Parâmetros	Quittner 2015 (QUITTNER et al., 2015)	Davies 2013 (DAVIES et al., 2013a)	Accurso 2010 (ACCURSO et al., 2010)
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	( ) Não	( ) Não	( ) Não
	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	( ) Não	( ) Não	( ) Não
	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>3. Houve sigilo da alocação?</b>	(X) Sim	(X) Sim	( ) Sim
	( ) Não	( ) Não	( ) Não
	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sem informações que permitam avaliação
<b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento</b>	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	( ) Não	( ) Não	( ) Não
	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?</b>	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	( ) Não	( ) Não	( ) Não
	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>	( ) Sim	( ) Sim	(X) Sim
	( ) Não	( ) Não	( ) Não
	(X) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?</b>	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim
	( ) Não	( ) Não	( ) Não
	( ) Sem informações	( ) Sem informações	( ) Sem informações

Parâmetros	Quittner 2015 (QUITTNER et al., 2015)	Davies 2013 (DAVIES et al., 2013a)	Accurso 2010 (ACCURSO et al., 2010)
	que permitam avaliação	que permitam avaliação	que permitam avaliação
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b>	ND.	Placebo-ivacaftor: 2/10 (20%) Ivacaftor-placebo: 1/10 (10%)	Ivacaftor (parte 1 e parte 2): 0%
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>10. Quando o estudo é realizado em mais de um local</b>	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não
<b>Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	(X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Bessanova 2018 (BESSANOVA et al., 2018)	
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>		
1.2 The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.3 The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x)	No ( ) Does not apply ( )

1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		ND.
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ( )
------	--	---------	--------

#### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x)
-----	--	---

		Unacceptable – reject ( )
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x) No ( )
2.4	<p><b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>Ivacaftor foi eficaz no tratamento de pacientes com fibrose cística positivos para mutação em <i>CFTR</i>, e nenhum novo sinal de segurança foi identificado. Os autores ainda observaram que esta foi a maior análise de pacientes com fibrose cística tratados com ivacaftor até então e que, como não houve critérios de exclusão, os resultados descritos podem ser considerados relevantes para uma ampla população de pacientes acometidos pela doença e positivos para mutações em <i>CFTR</i>.</p>	

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

	Parâmetros	Ronan 2017 (RONAN et al., 2018)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x)	No ( ) Does not apply ( )
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		ND
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

---

**ASSESSMENT**


---

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

**CONFOUNDING**

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

**STATISTICAL ANALYSIS**

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ( )
------	--	---------	--------

**SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY**


---

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)      No ( )

---

2.4 **Notes.** Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.

Ivacaftor é capaz de mostrar melhora em diversos parâmetros clínicos e de imagem, em marcadores inflamatórios presentes no sangue e no microbioma pulmonar.

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

Parâmetros		O' Connor 2016 (O'CONNOR; SEEGMILLER, 2016)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x)	No ( ) Does not apply ( )
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		ND
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
<b>ASSESSMENT</b>			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ( )
------	--	---------	--------

#### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)    No ( )
2.4	<p><b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>Apesar do ivacaftor não mostrar melhora robusta no perfil de ácidos graxos plasmáticos, foi observada uma redução significativa do metabólito de prostaglandina E na urina, o que pode sinalizar um potencial biomarcador para FC. Adicionalmente, as diferenças dos perfis de ácido graxo entre as idades podem ser explicadas por fatores clínicos como a dieta</p>	

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

Parâmetros		Heltshé 2015 (HELTSHE et al., 2015)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x)	No ( ) Does not apply ( )
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		ND
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
<b>ASSESSMENT</b>			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( )	No (x)

		Can't say ( )	Does not apply ( )
<b>CONFOUNDING</b>			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
<b>STATISTICAL ANALYSIS</b>			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ( )

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )
2.4	<p><b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>O uso de ivacaftor foi associado às reduções na prevalência de patógenos associados à FC em um ano de tratamento, embora não tenha havido associação entre as melhoras observadas em desfechos clínicos com a variação na frequência de colônias de <i>P. aeruginosa</i> positivas.</p>		

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

<b>Parâmetros</b>		<b>Dryden 2016 (DRYDEN et al., 2018)</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		ND
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ( )
------	--	---------	--------

**SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY**

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)    No ( )
2.4	<p><b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>Em curto prazo, o uso de ivacaftor em pacientes com FC positivos para mutação G551D em <i>CFTR</i> foi eficaz e seguro. Foram observadas melhoras significativas no VEF, IMC e redução de cloreto no suor após um ano de tratamento, bem como redução da necessidade de terapia antibiótica e redução das doses de reposição de enzimas pancreáticas.</p>	

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

	<b>Parâmetros</b>	<b>Grasemann 2015</b> (GRASEMANN et al., 2015)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x)    No ( ) Can't say ( )	

**SELECTION OF SUBJECTS**

1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( )    No ( ) Can't say ( )	Does not apply (x)
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x)	No ( ) Does not apply ( )
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( )    No (x) Can't say ( )	Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		ND

1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
-----	---	--------------------------	------------------------------

#### ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ( )
------	--	---------	--------

#### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.

2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )
2.4	<p><b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>O tratamento com ivacaftor resultou em aumento significativo de óxido nítrico fracionado exalado em pacientes com FC e mutação em <i>CFTR</i>, bem como melhora na função pulmonar e redução de cloreto no suor.</p>		

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

	Parâmetros	Rowe 2014 (ROWE et al., 2014)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x)	No ( )
		Can't say ( )	
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( )	No ( )
		Can't say ( )	Does not apply (x)
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x)	No ( )
			Does not apply ( )
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( )	No (x)
		Can't say ( )	Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	20/153 (12%)	
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( )	No (x)
		Can't say ( )	Does not apply ( )
<b>ASSESSMENT</b>			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x)	No ( )
		Can't say ( )	
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( )	No ( )
		Can't say ( )	Does not apply (x)

1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ( )
------	--	---------	--------

#### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
-----	--	--

2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
-----	--	---

2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )
-----	--	---------	--------

2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.
-----	--

O uso de ivacaftor foi associado a uma melhora clínica e fisiológica significativa em uma grande coorte de pacientes.

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

Parâmetros		Hebestreit 2013 (HEBESTREIT et al., 2013)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não se aplica.	
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>ASSESSMENT</b>			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )

1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
------	---	--------------------------	------------------------------

**CONFOUNDING**

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

**STATISTICAL ANALYSIS**

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)
------	--	---------	--------

**SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY**

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
-----	--	--

2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
-----	--	---

2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )
-----	--	---------	--------

2.4	<p><b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>Ivacaftor foi eficaz na melhora de VEF1 e peso corporal em pacientes com função pulmonar ruim, embora com resposta variável e o aumento absoluto em VEF1 menor do que os relatados em pacientes com função pulmonar melhor preservada.</p>	
-----	---	--

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

	Parâmetros	Kirwan 2018 (KIRWAN et al., 2019)
--	------------	-----------------------------------

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
-----	--	--------------------------	--------

**SELECTION OF SUBJECTS**

1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não se aplica.	
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

#### ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

STATISTICAL ANALYSIS		
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes ( )      No (x)

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)      No ( )
2.4	<p><b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>O estudo concluiu que os resultados clínicos melhoraram, promovendo uma redução da utilização de recursos de saúde após o início do ivacaftor no tratamento de pacientes com FC a partir de 6 anos de idade.</p>	

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

Parâmetros		McCormick 2019 (MCCORMICK et al., 2019)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x)      No ( ) Can't say ( )	

SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( )      No ( ) Can't say ( )      Does not apply (x)
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )      No ( ) Does not apply (x)
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( )      No (x) Can't say ( )      Does not apply ( )

1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não se aplica.	
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

#### ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
------	--	--------------------------	--------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)
------	--	---------	--------

#### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
-----	--	--

---

2.2 Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.

---

2.3 Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? Yes (x) No ( )

---

2.4 **Notes.** Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.

O estudo concluiu que o uso de ivacaftor melhora a qualidade de vida nos domínios de rinologia, psicológico e do sono em pacientes com FC a partir de 6 anos, com pelo menos uma mutação *G551D*.

---

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2015)

**ANEXO 4. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

## ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Ratjen <i>et al.</i>	2018	(RATJEN et al., 2018)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – comparação do uso de ivacaftor entre pacientes com diferentes tipos de mutação.
2. Rosenfeld <i>et al.</i>	2018	(ROSENFELD et al., 2018)	População do estudo está fora da pergunta PICO – pacientes entre 12 e 24 meses.
3. McGarry <i>et al.</i>	2017	(MCGARRY et al., 2017)	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO.
4. Bratcher <i>et al.</i>	2016	(BRATCHE R et al., 2016)	Desfecho do estudo está fora da pergunta PICO.
5. Davies <i>et al.</i>	2016	(DAVIES et al., 2016)	População do estudo está fora da pergunta PICO – Pacientes entre 2 e 5 anos.
6. Mccolley <i>et al.</i>	2016	(MCCOLLEY, 2016)	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO.
7. Taylor-Cousar <i>et al.</i>	2016	(TAYLOR-COUSAR et al., 2016)	Desenho do estudo está fora da pergunta PICO – Quasi experimental.
8. Suthoff <i>et al.</i>	2016	(SUTHOFF et al., 2016)	Desfecho do estudo está fora da pergunta PICO – Adesão.
9. Vermeulen <i>et al.</i>	2016	(VERMEULEN et al., 2017)	Análise de subgrupo que inclui apenas pacientes do grupo placebo de estudo de fase III com ivacaftor.
10. Zeybel <i>et al.</i>	2016	(ZEYBEL et al., 2017)	Avaliação do efeito em sintoma específico (refluxo gastroesofágico).
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2015	(CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN	Revisão sistemática que inclui estudo com população fora da pergunta PICO – Estudo KONNECTION (DE BOECK et al., 2014).

		HEALTH (CADTH), 2015)	
12.	<i>Carter et al.</i>	2015	(CARTER et al., 2015) Desenho do estudo está fora da pergunta PICO.
13.	<i>Heltshe et al.</i>	2015	(HELTSHE et al., 2015) Desenho do estudo está fora da pergunta PICO.
14.	<i>Patel et al.</i>	2015	(PATEL et al., 2015) Revisão sistemática que incluiu estudos com desenho fora da pergunta PICO.
15.	<i>Ronan et al.</i>	2015	(RONAN et al., 2015) Desenho do estudo está fora da pergunta PICO.
16.	<i>Sawicki et al.</i>	2015	(SAWICKI et al., 2015) População do estudo está fora da pergunta PICO – População mista.
17.	<i>Siracusa et al.</i>	2015	(SIRACUSA et al., 2015) Desfecho do estudo está fora da pergunta PICO – Análise da adesão.
18.	<i>Bernarde et al.</i>	2015	(BERNARD E et al., 2015) O estudo faz a avaliação bioquímica dos pacientes incluídos.
19.	<i>Barry et al.</i>	2014	(BARRY et al., 2014) Desenho do estudo está fora da pergunta PICO.
20.	<i>Char et al.</i>	2014	(CHAR et al., 2014) Desfecho do estudo está fora da pergunta PICO.
21.	<i>De Boeck et al.</i>	2014	(DE BOECK et al., 2014) População do estudo está fora da pergunta PICO.
22.	<i>Kostyuk et al.</i>	2014	(KOSTYUK; NURGOZHIN; AKANOV, 2014) Desenho e população do estudo estão fora da pergunta PICO – Resumo e população mista.
23.	<i>Durmowicz et al.</i>	2013	(DURMOWICZ et al., 2013) Desenho do estudo está fora da pergunta PICO.
24.	<i>Rowe et al.</i>	2013	(ROWE et al., 2013) Desenho do estudo está fora da pergunta PICO.

