



DOSSIÊ PARA AVALIAÇÃO DA TECNOLOGIA DA SAÚDE

PREPARADO PARA O MINISTÉRIO DA SAÚDE - CONITEC

Parecer técnico-científico: Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) no tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del

Dezembro 2019



Parecer técnico-científico: Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) no tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
1 CONTEXTO.....	10
1.1 Objetivo do parecer	10
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	10
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	11
2.1 Visão geral da doença	11
2.2 Etiologia e fatores de risco.....	12
2.3 Epidemiologia.....	13
1. Fibrose cística	13
2. Perfil genético.....	16
2.4 Manifestações clínicas.....	17
2.5 Diagnóstico.....	18
2.6 Tratamento.....	19
2.7 Qualidade de vida relacionada à saúde	22
2.8 Impacto econômico.....	23
2.9 Necessidades médicas não atendidas.....	24
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	26
3.1 Posologia e modo de administração	26
3.2 Mecanismo de ação	27
3.3 Preço do medicamento	27
3.4 Posicionamento do medicamento no mercado atual	28
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	29
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
5.1 Questão do Estudo	30
5.2 Estratégia de busca	30
1. Fontes de dados	30
2. Vocabulário controlado.....	31
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	38
5.4 Critérios de qualidade	38
1. Avaliação crítica.....	39
2. Qualidade da evidência	39
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	41
1. Seleção dos artigos.....	41
2. Descrição dos estudos selecionados: ENSAIOS CLÍNICOS	43
5.5.2.1 Boyle 2014.....	43

5.5.2.2	Wainwright 2015 – Estudos TRAFFIC e TRANSPORT	44
5.5.2.3	Elborn 2016	53
5.5.2.4	Konstan 2016 - Estudo PROGRESS	57
5.5.2.5	Milla 2017 – Study 011	61
5.5.2.6	Ratjen 2017 – Study 109.....	65
3.	Descrição dos estudos selecionados: ESTUDOS OBSERVACIONAIS	69
5.5.3.1	Jennings 2017	69
5.5.4	Análise da qualidade da evidência	71
5.6	Resultados da busca realizada (econômico)	81
1.	Seleção dos artigos.....	81
2.	Descrição dos estudos selecionados	82
5.6.2.1	Dilokthornsakul 2017	82
5.7	Outras evidências científicas	83
1.	Habib 2018	83
2.	Chilvers 2019 – Study 110	84
3.	Knox 2019.....	88
6	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	91
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CUSTO-EFETIVIDADE	92
7.1	Objetivo	92
7.2	População-alvo	92
7.3	Horizonte da análise.....	92
7.4	Perspectiva	92
7.5	Comparadores	93
7.6	Taxa de desconto	93
7.7	Desfechos considerados.....	93
7.8	Estrutura do modelo	94
7.9	Características iniciais da população.....	97
7.10	Dados de clínicos.....	98
1.	Mortalidade.....	99
2.	Progressão da doença e efeito do tratamento	105
3.	Qualidade de vida: utilidades.....	117
7.11	Dados de custo	119
7.12	Resultados	123
7.13	Análise de sensibilidade	127
7.14	Análise de sensibilidade univariada	127
7.15	Análise de sensibilidade probabilística (PSA).....	129
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	133
8.1	Perspectiva e objetivo de análise	133
8.2	Metodologia	133
8.3	Projeções e população-alvo	134
1.	Epidemiologia.....	134
2.	Acesso.....	136
3.	Subpopulações elegíveis para Orkambi®	138
4.	Custos	140
5.	Cálculo do impacto orçamentário	140



6.	Cenários alternativos.....	142
9	Proposta de Estratégia de Incorporação	143
9.1	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)	143
9.2	Contrato inovador de portfólio	143
9.3	Previsibilidade	144
9.4	Proposta de valor	145
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	146
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	148
	ANEXO 1. BULA DE ORKAMBI®	1
	ANEXO 2. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	46
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	47
	ANEXO 4. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE	51
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS	52

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos pacientes quanto ao Estado de nascimento, 2016. Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)	15
Figura 2. Distribuição dos pacientes quanto ao resultado do estudo genético (n=3.104), 2016. Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)	16
Figura 3. Manifestações clínicas da FC em múltiplos órgãos. O’Sullivan, 2009. (O’SULLIVAN; FREEDMAN, 2009)	17
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 média absoluta no ppVEF1 em diversos pontos de tempo em cada grupo do estudo; a diferença entre cada grupo de tratamento ativo e o grupo placebo em cada ponto de tempo foi significativa ($p < 0,025$). Wainwright, 2015. (WAINWRIGHT et al., 2015)	46
Figura 7. Exacerbações pulmonares. Wainwright, 2015. (WAINWRIGHT et al., 2015).....	50
Figura 8. Variação absoluta em relação ao <i>baseline</i> para o LCl _{2,5} . Decréscimo do LCl _{2,5} indica melhora. Ratjen, 2017. (RATJEN et al., 2017)	67
Figura 9. Distribuição da variação nas funções pulmonares: antes e após o início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor. Jennings, 2017. (JENNINGS et al., 2017)	71
Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	81
Figura 11. Estados de saúde do modelo de Markov para avaliação de lumacaftor/ivacaftor....	83
Figura 12. Mudança absoluta do <i>baseline</i> do Estudo 109/011B em LCl _{2,5} durante o Estudo 110	87
Figura 13. Estrutura do modelo de micro simulação	97
Figura 14. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meyer no Brasil: registro Brasileiro de FC (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)	100
Figura 15. Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz - com base na população REBRAFC.	101
Figura 16. Resultados gráficos de sobrevivência da coorte	124
Figura 17. Plano de custo-efetividade de Orkambi®	132
Figura 18. Curva de aceitabilidade de Orkambi®	132
Figura 19. Modelos matemáticos para análogos de captação.....	134
Figura 20. Pacientes elegíveis para corretores de CFTR.....	138
Figura 21. Distribuição dos pacientes com fibrose cística por faixa etária (DataSUS).....	139

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classes das mutações de <i>CFTR</i> e potenciais estratégias de tratamentos.	12
Tabela 2. Preço de Orkambi® para sua incorporação.	28
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.	30
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.	32
Tabela 5. Estratégias de busca.	36
Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	42
Tabela 7. Resultados de eficácia na semana 24. * Wainwright, 2015. (WAINWRIGHT et al., 2015)	48
Tabela 8. Eventos adversos associados com os regimes de estudo.* Wainwright, 2015. (WAINWRIGHT et al., 2015)	51
Tabela 9. Eventos adversos. Elborn, 2017. (ELBORN et al., 2016)	55
Tabela 10. Eventos adversos emergentes ao tratamento ajustados pela exposição (número de eventos por paciente-ano). Konstan, 2016. (KONSTAN et al., 2017).....	58
Tabela 11. Eventos adversos. Milla, 2017. (MILLA et al., 2017a).....	62
Tabela 12. Proporção de pacientes que apresentaram funções hepáticas elevadas. Milla, 2017. (MILLA et al., 2017a)	64
Tabela 13. Eventos adversos. Ratjen, 2017. (RATJEN et al., 2017)	68
Tabela 14. Classificação da qualidade da evidência.....	72
Tabela 15. Estudos incluídos para análise.....	73
Tabela 16. Estudos incluídos para análise.....	76
Tabela 17. Estudo incluído para análise.....	82
Tabela 18. Características dos pacientes no <i>baseline</i>	86
Tabela 19. Mudança absoluta entre a <i>baseline</i> do estudo raiz e a Semana 96 do Estudo de Extensão, média MQ (IC95%).....	87
Tabela 20. Análise dos desfechos de segurança	88
Tabela 21. Características dos pacientes simulados, dos ensaios clínicos Orkambi®	98
Tabela 22. Parâmetros da distribuição Gompertz utilizada para as projeções de sobrevida - baseado na população do Registro Brasileiro (todos os genótipos).....	100
Tabela 23. Covariáveis, coeficientes e valores de referência do modelo CPH.....	102
Tabela 24. Anual de diabetes por gênero e idade na população com FC no Reino Unido (todos os genótipos, por pessoa-ano).....	106
Tabela 25. Redução na taxa de declínio de ppFEV1 em pacientes tratados com Orkambi®+ tratamento padrão em comparação ao tratamento padrão	108
Tabela 26. Variação anual na ppFEV ₁ , por grupo de tratamento e por idade	110

Tabela 27. Taxa anual de descontinuação (por pessoa-ano)	114
Tabela 28. Taxa anual de incidência de efeitos adversos	116
Tabela 29. Parâmetros e erro-padrão estimados para a equação de utilidade.....	117
Tabela 30. Utilidades Pós-Transplante.....	118
Tabela 31. Custo médio por exacerbação	119
Tabela 32. Custo médio anual hospitalar (outros custos, exceto o custo da exacerbação), por faixa etária.....	120
Tabela 33. Custo médio anual ambulatorial, por faixa etária	120
Tabela 34. Custos de transplante de pulmão.....	122
Tabela 35. Custo de tratamento de evento adverso.....	123
Tabela 36. Orkambi®+ tratamento padrão vs. tratamento padrão - Resultados em Saúde no Caso Base	125
Tabela 37. Orkambi® + tratamento padrão vs. Tratamento padrão - Resultados de Custos no Caso Base	126
Tabela 38. Parâmetros e Distribuições considerados na análise de sensibilidade probabilística	130
Tabela 39. Epidemiologia para fibrose cística	135
Tabela 40. Acesso à saúde e genotipagem	137
Tabela 41. Projeção de faixa etária	138
Tabela 42. <i>Base case</i> , curva de adoção	140
Tabela 43. Custos assumidos no modelo	140
Tabela 44. Impacto orçamentário do cenário proposto (R\$).....	142
Tabela 45. Cenários alternativos, velocidade de disseminação e impacto orçamentário incremental em 5 anos.....	142



1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Fibrose cística (FC):

Tratamento de pacientes com fibrose cística com idade ≥ 6 anos que são homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) no tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*.

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 e lumacaftor, 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 sobrevida de pacientes com FC em anos, até mesmo décadas. (MARTINIANO et al., 2014)

Nesse contexto, este documento tem como objetivo fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), 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., 2011) Cerca de 10.000 pacientes no Reino Unido apresentam FC, dos quais 57% são adultos. A sobrevivência mediana prevista no Reino Unido é de 47 anos. (TRUST, [s.d.]) No Brasil, sabe-se que a incidência da doença é de 1/8.403 nascidos vivos, com idade média de óbito de 20,2 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), 2016a), 4.654 pacientes estão registrados na base de dados, e destes 4.258 (91,5%) possuem dados de seguimento anual (algum dado de espirometria e/ou antropometria), e, eventualmente, um total de 3.212 (69,0%) pacientes teve quaisquer dados sobre o acompanhamento em 2015 e isso foi adicionado ao registro em 2016.

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), 2016a; GUO et al., 2009) Adicionalmente, seu diagnóstico é baseado na presença de sintomas, 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 havia solução para a perda de função 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) As classes de mutações do gene *CFTR* estão descritas na Tabela 1. A mutação F508del no gene *CFTR* é a mais comum. (BOYLE et al., 2014; FLUME et al., 2012)

Tabela 1. Classes das mutações de *CFTR* e potenciais estratégias de tratamentos.

Classe	I	II	III	IV	V	VI
Defeito	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
Exemplo	G542X	F508del	G551D	R117H	2789+5 G-A	F508del corrigida

Adaptado de Kotha, 2013. (KOTHA; CLANCY, 2013)

CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*.

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 e de outros órgãos. (DERICHS, 2013) As manifestações clínicas da FC afetam muitos órgãos, os pulmões são mais comumente afetados.

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. Conseqüentemente, ocorrem mudanças estruturais irreversíveis e insuficiência respiratória. (FLUME et al., 2012)

2.3 Epidemiologia

1. Fibrose cística

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., 2011) 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)

No Brasil, a publicação anual do REBRAFC descreve os dados demográficos, diagnósticos e de tratamento da FC.

O Registro possui três curvas evolutivas históricas do número de pacientes com fibrose cística no Brasil, a saber:

- Número total de registro: o total acumulado de pacientes inscritos no registro desde o início, excluindo apenas os pacientes que tiveram a confirmação de óbito registrada - não exclui os pacientes perdidos no acompanhamento.
- Número de acompanhamento: soma dos pacientes que tiveram qualquer acompanhamento registrado no ano da publicação do relatório, excluindo os pacientes que faleceram e os que não tiveram nenhum tipo de acompanhamento naquele ano.



- Anular número de acompanhamentos: o total acumulado de casos que foram acompanhados por um ano após a inclusão do paciente no registro, independentemente de o paciente ter sido seguido nos anos subsequentes do relatório.

Assim, considerando a versão mais recente do REBRAFC (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a), o total de pacientes registrados no Brasil cuja morte não foi confirmada é de 4.654. No entanto, o número de pacientes acompanhados em 2016, ou seja, aqueles que podem ser considerados ativos, é de 3.212.

A Figura 1 apresenta a distribuição dos pacientes quanto ao estado de nascimento, sendo São Paulo o estado com maior número de casos (25,5%), seguido por Minas Gerais (11,3%), Rio Grande do Sul (9,9%) e Bahia (9,7%). De 4.654 pacientes registrados no momento da análise do banco de dados, 52,0% eram homens e 68,5% caucasianos. A mediana de idade dos pacientes brasileiros é 13,84 anos, e 28,3% dos pacientes têm 18 anos ou mais. Em relação à mortalidade, em 2016 foram registrados 58 óbitos decorrentes da FC, com causa principalmente de origem respiratória. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) A sobrevida mediana 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 linha do 50% de probabilidade de sobrevida). (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

Distribuição dos pacientes quanto ao Estado de nascimento, 2016.

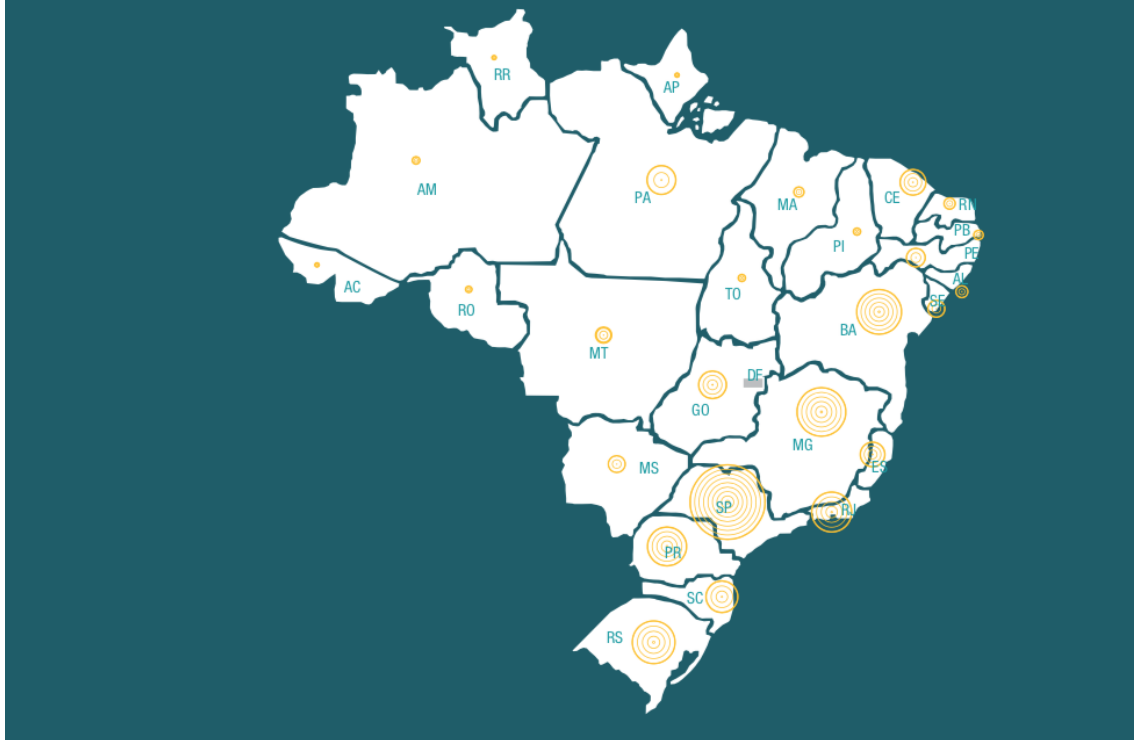


Figura 1. Distribuição dos pacientes quanto ao Estado de nascimento, 2016. Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

2. Perfil genético

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 50,4% dos pacientes com pelo menos um alelo e quase 25,1% com mutações em dois alelos (homozigotos) (Figura 2). (ELBORN et al., 2016; FLUME et al., 2012; GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

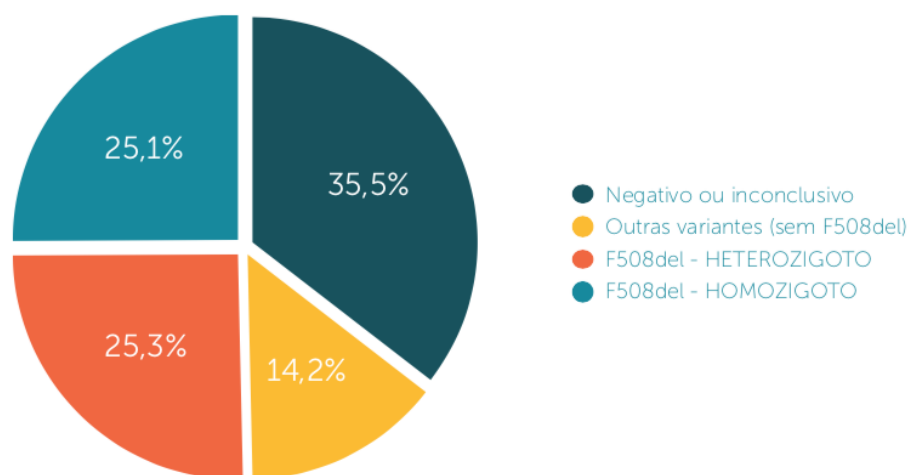


Figura 2. Distribuição dos pacientes quanto ao resultado do estudo genético (n=3.104), 2016. Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)

Raskin *et al.*, 2007 (RASKIN et al., 2008), apresentaram dados sobre a distribuição dos genótipos em relação à mutação F508del em amostras de recém-nascidos, adultos e pacientes com FC de cinco estados brasileiros. Os resultados sugeriram que a incidência de FC em 5 estados brasileiros pode variar em até 20 vezes (de 1/32.258 nascidos vivos em São Paulo a 1/1.587 nascidos vivos no Rio Grande do Sul), enquanto as diferenças na prevalência de portadores de

FC são mais modestas. Para os cinco estados como um todo, cerca de 48% dos alelos apresentaram a mutação F508del, que resultou em uma estimativa de incidência da doença de 1/7.576 nascidos vivos e uma prevalência de 2,3% para os descendentes europeus brasileiros. (RASKIN et al., 2008)

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), 2016a; 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)

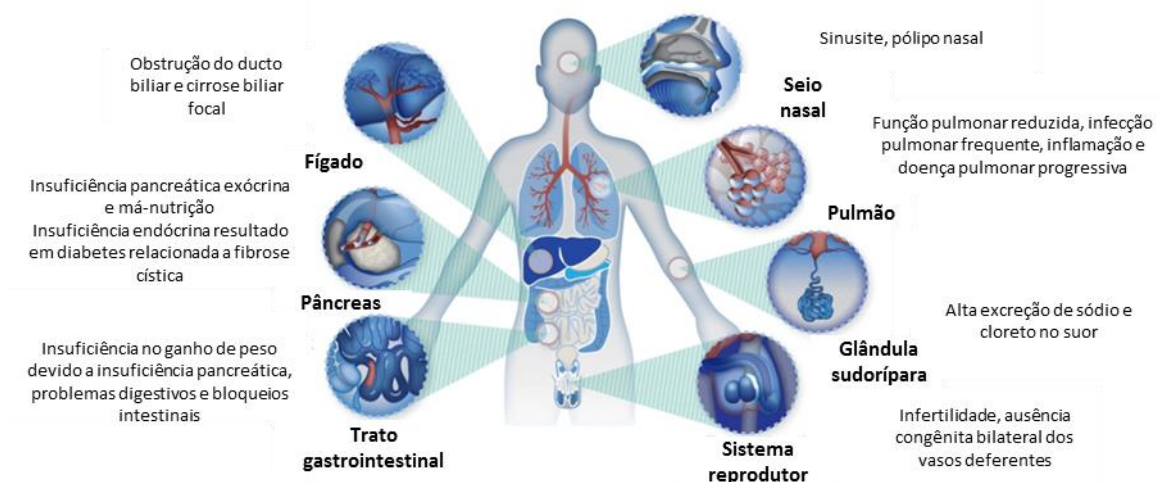


Figura 3. Manifestações clínicas da FC em múltiplos órgãos. O'Sullivan, 2009. (O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009)



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 dispneia, 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. (O’SULLIVAN; FREEDMAN, 2009) Isto não só leva à deficiência de insulina, mas também pode resultar em resistência à insulina. (MARSHALL et al., 2005)

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; ELBORN, 2007) 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. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011) 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 (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 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 2.208 casos de FC, com 1.004 (45,5%) diagnosticados por triagem neonatal. Em 2016, cerca de 55,5% dos novos diagnósticos foram realizados desse modo. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) Segundo o *US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*, o número de pacientes diagnosticados com FC através de triagem neonatal nos Estados Unidos passou de 9,2% em 2001 para 58,4% em 2017. A mediana de idade do diagnóstico em 2017 foi de 4 meses. (BARLEY et al., 2017)

Quando o ITR é positivo nos recém-nascidos, o diagnóstico deve ser confirmado por meio do teste do suor. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 2017) De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a FC, a dosagem quantitativa de cloretos 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. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011)

2.6 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 da função do órgão afetado pelo maior tempo possível e evitar complicações da doença. (ATHANAZIO et al., 2017) 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 a proteína CFTR. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011) 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. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011) 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. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011) Cerca de 79% dos pacientes brasileiros com FC utiliza enzimas pancreáticas. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) O PCDT atual não faz menção ao uso de fármacos direcionados para a proteína CFTR. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011)

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Tratamento Respiratório:

Medicamentos para tratamento respiratório incluem antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores e anti-inflamatórios. Recomendam-se nebulizações diárias com diversos

20



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. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 2017)

Existem também tratamentos moduladores de CFTR, sendo eles potencializadores e corretores. O uso da associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) mostrou-se eficaz em pacientes homocigotos com mutação F508del. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 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. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE., 2017) A insuficiência pancreática também está associada ao tratamento da FC, as enzimas pancreáticas são utilizadas para o seu tratamento. (WIEL et al., 2019)

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. (RATJEN; GRASEMANN, 2012)(WIEL et al., 2019) 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

≥ 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. (RATJEN; GRASEMANN, 2012)

Segundo a atualização para o uso de moduladores de CFTR de 2018 (WIEL et al., 2019), para pacientes com FC com ≥ 6 anos de idade, portadores de mutações diferentes de G551D ou R117H, recomenda-se o uso condicional de ivacaftor. No caso de pacientes portadores de mutação R117H, recomenda-se o tratamento com ivacaftor para (i) adultos com ≥18 anos e (ii) crianças de 6 a 17 anos com volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) inferior a 90% do previsto. Ainda, recomenda-se o uso de ivacaftor/lumacaftor para o tratamento de pacientes homocigotos para a mutação F508del, adultos e pediátricos (≥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%. (WIEL et al., 2019)

2.7 Qualidade de vida relacionada à saúde

A FC interfere em diversos aspectos importantes do funcionamento humano. Com a alteração desses aspectos, nota-se uma diminuição na qualidade de vida do paciente diagnosticado. (UCHMANOWICZ et al., 2014) Adicionalmente, devido a avanços ocorridos nas últimas décadas no tratamento da FC, ocorreu um aumento da sobrevivência dos pacientes até a idade adulta, o que gerou esforços para lhes proporcionar altos níveis de bem-estar. (REN et al., 2018)

Sabe-se que os pacientes homocigotos para a mutação F508del no gene *CFTR* apresentam morbidade e mortalidade elevadas e significativamente maiores do que a população geral. (STEPHENSON; BEAUCHAMP, 2015) Tais pacientes apresentam formas mais graves da FC (MARSON et al., 2013), comumente caracterizadas por insuficiência das glândulas exócrinas pancreáticas, doença hepática com hipertensão portal, diabetes, altos índices de cloro na transpiração e declínio precoce e progressivo da função pulmonar. (DAVIS; SCHLUCHTER; KONSTAN, 2004; KNOWLES; DRUMM, 2012) Segundo um estudo observacional retrospectivo em pacientes homocigotos para a mutação F508del no gene *CFTR* ≥ 12 anos de idade (Estudo

BOI), tais pacientes foram caracterizados por prevalência elevada de comorbidades, redução do VEF1 ao longo do tempo, proporção elevada de culturas microbiológicas respiratórias positivas e hospitalizações frequentes. (HODGKINS et al., 2015; O’SULLIVAN et al., 2015)

Entretanto, apesar dos avanços no tratamento sintomático, os pacientes continuam apresentando perda progressiva da função pulmonar em uma redução no VEF1 de 1 a 3% por ano. (DAVIS; SCHLUCHTER; KONSTAN, 2004; KNOWLES; DRUMM, 2012) À medida em que a função pulmonar diminui, as exacerbações pulmonares podem se tornar mais frequentes e o intervalo entre esses eventos pode se tornar mais curto. A frequência de exacerbações pulmonares não tem sido reduzida apesar da variedade de tratamentos para FC. (HODGKINS et al., 2015) Essas exacerbações têm um impacto significativo na morbidade e mortalidade do paciente e aumentam o risco de futuras exacerbações, reduções na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), eventualmente a necessidade por transplante pulmonar, e morte. (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2014; DAVIS; SCHLUCHTER; KONSTAN, 2004; DE BOER et al., 2011; KONSTAN et al., 2012a; O’SULLIVAN et al., 2015)

2.8 Impacto econômico

Embora a FC seja considerada uma doença progressiva, porém com baixa prevalência, ela pode estar associada a um impacto considerável nos gastos dos sistemas de saúde em termos de custos diretos e perda de produtividade, visto que os sintomas da doença aparecem, frequentemente, no início da vida, entre 7 e 10 anos de idade. (SANDERS et al., 2010) Com a progressão da patologia, os pacientes necessitam de maior utilização de recursos, que incluem cuidados domiciliares, medicamentos e hospitalizações mais frequentes e duradouras. (VAN GOOL et al., 2013)

Nos Estados Unidos, em 2008, os custos anuais estimados para pacientes com FC leve, moderada e grave 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 mais elevados entre crianças com 10 a 14 anos de idade, com diminuição evidenciada com o aumento da idade (até 45 anos). Adicionalmente, 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, para US\$ 343.000,00 nos pacientes com doença grave e idade entre 10 e 14 anos. (WATERS et al., 2012)

Considerando pacientes homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*, o custo médio anual por paciente foi de \$24.400 no Canadá, entre 2014 e 2015. As exacerbações pulmonares, em particular, foram associadas ao uso considerável de recursos. (VAN DEVANTER; PASTA; KONSTAN, 2015) O custo médio anual por paciente aumentou substancialmente com a diminuição da função pulmonar; US\$ 15.400 para VEF1 (% previsto) (ppVEF1) $\geq 70\%$, US\$ 38.600 para ppVEF1% entre 41% e 69% e US\$ 36.600 para ppVEF1 $\leq 40\%$. Adicionalmente, segundo estimativas de um estudo australiano, entre 2004 e 2005, os custos diretos voltados aos pacientes homozigotos para a mutação F508del foram 26,8% maiores quando comparados aos demais genótipos da FC, sugerindo um elevado impacto econômico associado a este grupo de pacientes. (VAN DEVANTER; PASTA; KONSTAN, 2015)

2.9 Necessidades médicas não atendidas

Atualmente, os tratamentos disponíveis são direcionados para redução dos sintomas e complicações decorrentes da doença, pois não há cura para a FC. Assim, o arsenal terapêutico abrange suporte nutricional (incluindo suplementação de enzimas pancreáticas), alívio das obstruções das vias aéreas (com fisioterapia, medicamentos fluidificantes e broncodilatadores), tratamento de infecção das vias aéreas (antibióticos sistêmicos e tópicos), supressão da inflamação (com esteroides e anti-inflamatórios não esteroidais) 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 resolução para a perda de função da proteína CFTR, causa primária da FC. (CAI et al., 2011; DE STEFANO et al., 2014)

Mediante as opções terapêuticas atualmente disponíveis, os pacientes homozigotos para a mutação F508del continuam a apresentar declínios anuais e significativos na função pulmonar, episódios de exacerbações pulmonares frequentes, estado nutricional comprometido e expectativa de vida substancialmente reduzida em comparação com a população geral. (O'SULLIVAN et al., 2015) Danos pulmonares estruturais irreversíveis são evidentes na primeira infância, muitas vezes na ausência de sintomas respiratórios. (SLY et al., 2009)

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) Adicionalmente, são necessárias opções terapêuticas que reduzam o impacto da doença tanto nos pacientes quanto em seus respectivos cuidadores e que possibilitem a realização de intervenções precoces para adiar ou prevenir o aparecimento de doença pulmonar. (VAN GOOL et al., 2013)

Nesse contexto, a incorporação de medicamentos moduladores da proteína CFTR, como Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor), ao rol de terapias disponíveis no SUS para o tratamento da FC, configura uma nova alternativa terapêutica para pacientes homocigotos para a mutação F508del, que atualmente apresentam manejo restritamente paliativo.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) é uma combinação de lumacaftor e ivacaftor, indicado para o tratamento de FC em pacientes com idade ≥ 6 anos que são homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*. (VERTEX FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA., 2018) Foi o primeiro medicamento aprovado nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes com essa mutação. (“Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis”, 2016) Como a FC é considerada uma doença rara, Orkambi® é classificado como um medicamento órfão. (MILLA et al., 2017a; U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), [s.d.]

Lumacaftor é um corretor da proteína CFTR, que auxilia na melhora da estabilidade conformacional da mesma, aumentando sua quantidade na superfície celular. Ivacaftor é um potencializador da CFTR, que aumenta o transporte de cloreto através dos canais CFTR por aumentar a probabilidade de abertura do canal da proteína CFTR na superfície celular. (“Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis”, 2016)

Estudos clínicos mostraram que em pacientes homozigotos para a mutação F508del, para que haja uma melhoria no funcionamento da CFTR para níveis clinicamente significativos, é necessária uma combinação da ação do lumacaftor (para estabilizar o dobramento da CFTR e proporcionar que estes canais alcancem a superfície da membrana celular) e do ivacaftor (para aumentar a proporção de tempo em que os canais CFTR estão abertos). (BOYLE et al., 2014) A monoterapia com lumacaftor não apresentou efeito significativo na função pulmonar nesta população de pacientes. (CLANCY et al., 2012)

3.1 Posologia e modo de administração

Pacientes com FC adultos entre 6 e 11 anos de idade devem tomar duas doses de lumacaftor 100mg/ivacaftor 125 mg a cada 12 horas (dose diária total: lumacaftor 400 mg/ivacaftor 500 mg). Adicionalmente, para pacientes a partir de 12 anos, a dose recomendada é de duas doses de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg a cada 12 horas (dose diária total: lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg). Adicionalmente, a via de administração é oral. (“Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis”, 2016)



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 da mutação F508del nos dois alelos do gene *CFTR*. (“Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis”, 2016)

3.2 Mecanismo de ação

A proteína CFTR é um canal de cloreto presente na superfície de células epiteliais em múltiplos órgãos. A mutação F508del afeta a proteína CFTR de diversas maneiras, sendo a principal delas devido a um defeito no processamento e transporte celular. Esse defeito reduz a quantidade de CFTR na superfície das células. (ORAL, 2018)

Lumacaftor é um corretor CFTR que atua diretamente em F508del-CFTR para melhorar seu processamento e transporte celular, aumentando assim a quantidade de CFTR funcional na superfície da célula. O ivacaftor é um potencializador de CFTR que facilita o aumento de transporte de cloreto ao potencializar a probabilidade de abertura de canal da proteína CFTR na superfície celular. (“Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis”, 2016) O efeito combinado de lumacaftor e ivacaftor é responsável pelo aumento da quantidade e melhora da função da F508del-CFTR na superfície celular, resultando no aumento do transporte de íons cloreto. (ORAL, 2018)

3.3 Preço do medicamento

De acordo com a lista de preços da CMED, 1º de agosto de 2019, o preço atual de PMVG (preço máximo de venda ao governo) de 18% para Orkambi® 100/125 mg é de R\$ 46.516,30 e para Orkambi® 200/125 mg é de R\$ 46.676,29. ((CMED), [s.d.])

No entanto, o preço proposto para incorporação e utilizado no Modelo de relação custo-benefício e no Modelo de impacto orçamentário é de R \$ 46.516,30 (Tabela 2) para os rótulos Orkambi® 100/125mg e Orkambi® 200/125mg, correspondendo ao preço máximo CMED de Venda ao governo com 18% do ICMS.



Tabela 2. Preço de Orkambi® para sua incorporação.

Tecnologia	Preço	Fonte
Orkambi® 100/125 mg	R\$ 46.516,30	CMED 2019, August 1st. PMVG 18%
Orkambi® 200/125 mg	R\$ 46.676,29	CMED 2019, August 1st. PMGV 18%
Orkambi® 100/125 mg	R\$ 46.516,30	Preço proposto
Orkambi® 200/125 mg	R\$ 46.516,30	Preço proposto

3.4 Posicionamento do medicamento no mercado atual

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

O uso da associação ivacaftor/lumacaftor proporcionou diminuição de exacerbações e melhora do VEF1 e da qualidade de vida de pacientes homozigotos para a mutação F508del. (ATHANAZIO et al., 2017)

Cystic Fibrosis Foundation

Em 2018, a diretriz passou a recomendar o uso de ivacaftor/lumacaftor para o tratamento de pacientes homozigotos para a mutação F508del, adultos e pediátricos (≥ 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)

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Atualmente, no PDCT, não há menção do uso de fármacos direcionados para a 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-negativos, 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 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes de idade ≥ 6 anos com FC homozigotos para a mutação F508del no gene <i>CFTR</i> .
I - Intervenção	Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®).
C - Comparação	Tratamento sintomático e <i>supportive care</i> .
O - Desfechos	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.
Desenho de Estudo	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: Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) é eficaz, seguro e econômico no tratamento de pacientes de idade ≥ 6 anos com FC e homozigotos para a mutação F508del quando comparado ao tratamento vigente?

5.2 Estratégia de busca

1. Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia, segurança e custo-efetividade do lumacaftor/ivacaftor em pacientes com FC com idade ≥ 6 anos e homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2018 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.

2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). 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 5.

Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para RS + ECR	Filtro Observacional	Filtro para econômico
<p>PUBMED</p> <p>("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508" [Supplementary Concept] OR "deltaF508-CFTR" OR "deltaF508-CFTR protein") OR ("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>("lumacaftor, ivacaftor drug combination" [Supplementary Concept] OR "ivacaftor, lumacaftor drug combination" OR "ivacaftor – lumacaftor" OR "Orkambi") OR ("lumacaftor" [Supplementary Concept] OR "VX 809" OR "VX-809") OR ("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "Kalydeco" OR "VX-770")</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</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>

LILACS	("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística")	("lumacaftor" AND "ivacaftor")	-	-	(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 Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" 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 "Deductibles 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")

CRD	(Cystic Fibrosis)	(lumacaftor) AND (ivacaftor)	-	-	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Cystic Fibrosis)	(lumacaftor) AND (ivacaftor)	-	-	-

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 5. Estratégias de busca.

PUBMED

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

(((((("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508" [Supplementary Concept] OR "deltaF508-CFTR" OR "deltaF508-CFTR protein")) OR ("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 ((("lumacaftor, ivacaftor drug combination" [Supplementary Concept] OR "ivacaftor, lumacaftor drug combination" OR "ivacaftor – lumacaftor" OR "Orkambi") OR ("lumacaftor" [Supplementary Concept] OR "VX 809" OR "VX-809") OR ("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "Kalydeco" OR "VX-770")))) 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: 196 títulos

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

(((((("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508" [Supplementary Concept] OR "deltaF508-CFTR" OR "deltaF508-CFTR protein")) OR ("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 ((("lumacaftor, ivacaftor drug combination" [Supplementary Concept] OR "ivacaftor, lumacaftor drug combination" OR "ivacaftor – lumacaftor" OR "Orkambi") OR ("lumacaftor" [Supplementary Concept] OR "VX 809" OR "VX-809") OR ("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "Kalydeco" OR "VX-770")))) 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: 51 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 3 - BUSCA ECONÔMICA**

(((((("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508" [Supplementary Concept] OR "deltaF508-CFTR" OR "deltaF508-CFTR protein")) OR ("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 ((("lumacaftor, ivacaftor drug combination" [Supplementary Concept] OR "ivacaftor, lumacaftor drug combination" OR

"ivacaftor – lumacaftor" OR "Orkambi") OR ("lumacaftor" [Supplementary Concept] OR "VX 809" OR "VX-809") OR ("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "Kalydeco" OR "VX-770")))) 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: 33 títulos

LILACS

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 2 títulos

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("lumacaftor" AND "ivacaftor") 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-Beneficio" 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 Custos" 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:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia 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 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")

Resultado: 1 título

CRD

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Cystic Fibrosis) AND (lumacaftor) AND (ivacaftor)

Resultados: 3 títulos

COCHRANE

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Cystic Fibrosis) AND (lumacaftor) AND (ivacaftor)

Resultados: 2 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 ≥ 6 anos homocigotos para a mutação F508del, que utilizassem lumacaftor/ivacaftor para o tratamento da FC.

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 lumacaftor/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.

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.

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.

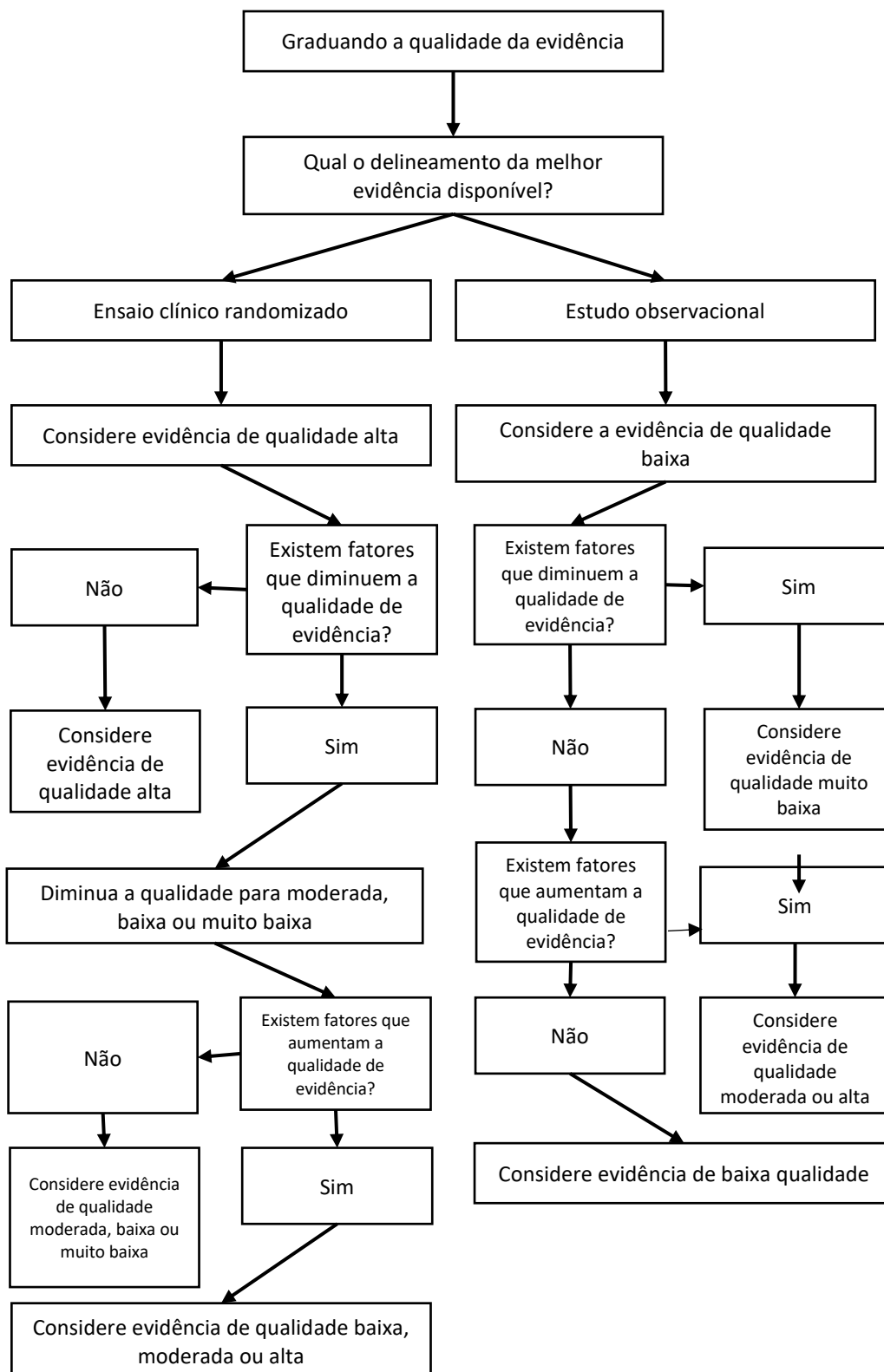


Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.
(MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014)

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

1. Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas simples nas bases de dados 254 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 11 citações para leitura na íntegra. Destas, 7 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 5; Tabela 6).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos são apresentados nas Tabela 15 e Tabela 16 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.

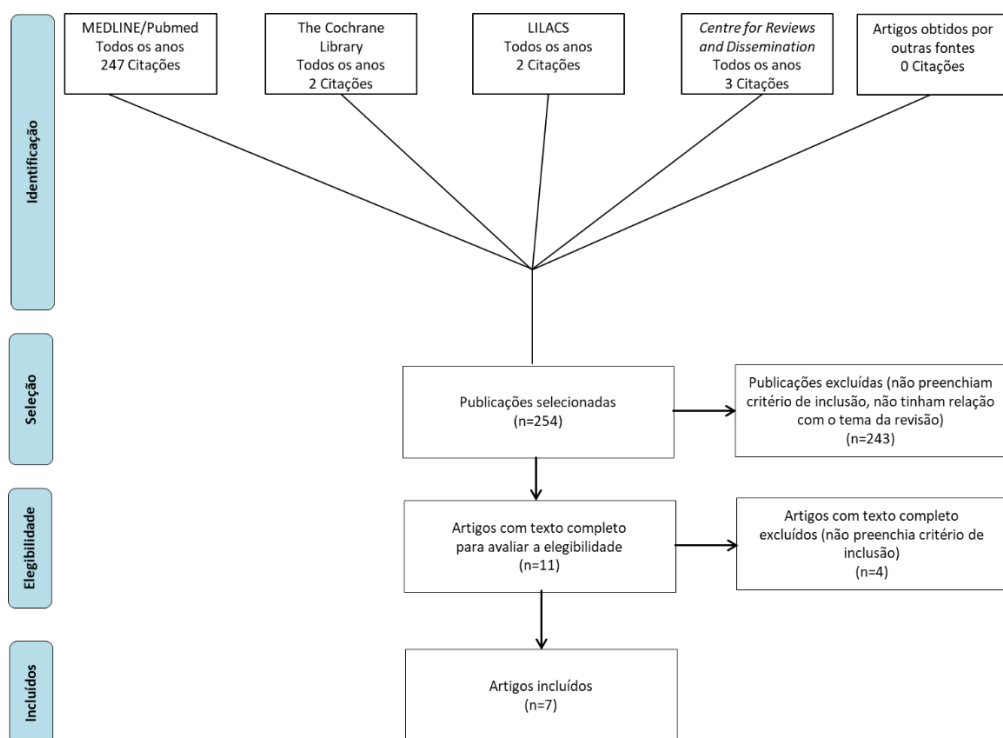


Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

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

Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
ENSAIOS CLÍNICOS			
Boyle et al.	<i>Lancet Respir Medicine</i>	2014	(BOYLE et al., 2014)
Wainwright et al.	<i>N Engl J Med</i>	2015	(WAINWRIGHT et al., 2015)
Elborn et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2016	(ELBORN et al., 2016)
Konstan et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2016	(KONSTAN et al., 2017)
Milla et al.	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	2017	(MILLA et al., 2017a)
Ratjen et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2017	(RATJEN et al., 2017)

Autor	Publicação	Ano	Referência
ESTUDOS OBSERVACIONAIS			
Jennings <i>et al.</i>	<i>Ann Am Thorac Soc</i>	2017	(JENNINGS <i>et al.</i> , 2017)

2. Descrição dos estudos selecionados: ENSAIOS CLÍNICOS

5.5.2.1 Boyle 2014

No ensaio clínico de fase II realizado por Boyle *et al.*, 2014 (BOYLE *et al.*, 2014), foram avaliadas três coortes sucessivas, com os resultados de cada coorte informando a seleção da dose para a coorte subsequente. Foram recrutados pacientes de 24 centros de FC na Austrália, Bélgica, Alemanha, Nova Zelândia e Estados Unidos. Critérios de elegibilidade foram o diagnóstico confirmado de FC, pelo menos 18 anos de idade e ppVEF1 de 40% ou mais.

A coorte 1 incluiu pacientes homozigotos para a mutação F508del aleatoriamente designados para lumacaftor 200 mg uma vez por dia durante 14 dias seguido pela adição de ivacaftor 150 mg ou 250 mg a cada 12 horas por 7 dias, ou 21 dias de placebo. Juntas, as coortes 2 e 3 incluíram pacientes homozigotos e heterozigotos para a mutação F508del, aleatoriamente designados para: 56 dias de lumacaftor (coorte 2: 200 mg, 400 mg ou 600 mg uma vez por dia, coorte 3: 400 mg a cada 12 horas) com ivacaftor 250 mg a cada 12 horas adicionado após 28 dias, ou 56 dias de placebo.

Desfechos primários de todas as coortes foram mudança na concentração de cloreto no suor durante o período de tratamento na população por intenção de tratar (ITT) e segurança (eventos adversos (EAs) e exames clínicos e laboratoriais).

A coorte 1 incluiu 64 participantes. As coorte 2 e 3 combinadas incluíram 96 pacientes homozigotos e 28 pacientes heterozigotos para a mutação F508del, respectivamente. Tratamento com lumacaftor 200 mg uma vez ao dia e ivacaftor 250 mg a cada 12 horas diminuiu a média da concentração de cloreto no suor por 9,1 mmol/L ($p < 0,001$) durante o período de tratamento combinado na coorte 1. Nas coortes, 2 e 3, a média da concentração de cloreto no suor não diminuiu significativamente durante o tratamento combinado em qualquer grupo.



A frequência e natureza dos EAs foram semelhantes nos grupos de tratamento e placebo durante o período de tratamento combinado; os eventos mais comumente relatados foram respiratórios. Doze de 97 participantes tiveram sensação de aperto do tórax ou dispneia durante o tratamento apenas com lumacaftor.

Em análises secundárias pré-planejadas, uma diminuição significativa na concentração de cloreto no suor ocorreu nos grupos de tratamento entre o dia 1 e dia 56 (grupo de lumacaftor 400 mg uma vez por dia -9,1 mmol/L; $p < 0,001$; grupo de lumacaftor 600 mg uma vez por dia -8,9 mmol/L, $p < 0,001$; grupo de lumacaftor 400 mg cada 12 horas -10,3 mmol/L; $p = 0,002$). Essas mudanças foram significativamente maiores do que a mudança no grupo placebo. Na coorte 2, o grupo de lumacaftor 600 mg uma vez por dia melhorou significativamente o VEF1 do dia 1 ao 56 (diferença em comparação com o grupo placebo: +5,6 pontos percentuais, $p = 0,013$), principalmente durante o período de tratamento combinado. Na coorte 3, houve aumento do VEF1 durante o período de tratamento combinado (diferença de pontos percentuais +7,7, $p = 0,003$) porém, a diferença não foi estatisticamente significativa quando comparada com o placebo (diferença de pontos percentuais +4,2, $p = 0,132$). Os pacientes heterozigotos para a mutação F508del não apresentaram uma melhora significativa no VEF1.

Os autores concluíram que o estudo forneceu evidência de que a combinação de lumacaftor e ivacaftor melhora o VEF1 para pacientes com FC que são homozigotos para F508del, com um efeito modesto na concentração de cloreto no suor.

5.5.2.2 Wainwright 2015 – Estudos TRAFFIC e TRANSPORT

Wainwright *et al.*, 2015 (WAINWRIGHT *et al.*, 2015), conduziram dois ensaios clínicos de fase III (TRAFFIC e TRANSPORT), randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados para avaliar os efeitos de lumacaftor (VX-809), um corretor de CFTR, em combinação com ivacaftor (VX-770), um potencializador de CFTR, em pacientes de 12 anos de idade ou mais com FC e homozigotos para a mutação F508del no *CFTR*.

Os estudos TRAFFIC e TRANSPORT foram conduzidos a partir de abril de 2013 até abril de 2014, e o desenho de estudo e métodos de análise de dados eram idênticos para os dois, com exceção da inclusão de eletrocardiograma ambulatorial (apenas no TRAFFIC) e análises farmacocinéticas em adolescentes (apenas no TRANSPORT) para um subgrupo de pacientes. Os estudos foram

44



desenhados para avaliar a eficácia de lumacaftor-ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para a mutação *CFTR* F508del. A avaliação da segurança foi um objetivo secundário.

Em ambos os estudos, os pacientes foram aleatoriamente designados (em uma proporção 1:1:1) para receber 600 mg de lumacaftor uma vez por dia em combinação com 250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (LUM [600 mg/dia]–IVA), 400 mg de lumacaftor a cada 12 horas em combinação com 250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (LUM [400 mg cada 12 horas]–IVA), ou placebo correspondente a lumacaftor a cada 12 horas, em combinação com placebo correspondente a ivacaftor a cada 12 horas. Critérios de elegibilidade incluíram o diagnóstico confirmado de FC, homozigose para a mutação *CFTR* F508del, idade de 12 anos ou mais, VEF1 (% do previsto) (ppVEF1) no momento da triagem entre 40 e 90% dos valores normais previstos e doença estável.

O desfecho primário foi a mudança absoluta no ppVEF1 do *baseline* até a semana 24. Desfechos secundários incluíram a mudança relativa em percentual do VEF1 previsto (calculado pela média dos valores para as semanas 16 e 24) desde o *baseline*, a variação absoluta no índice de massa corporal (IMC) do *baseline* até a semana 24, a variação absoluta na pontuação do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised* (CFQ-R) relatado pelo paciente (pontuações variam de 0 até 100, com pontuações maiores indicando uma maior qualidade de vida relatada pelo paciente no que diz respeito respiração) do *baseline* até a semana 24, o percentual de pacientes com um aumento relativo de 5% ou superior no ppVEF1 (calculado pela média dos valores para as semanas 16 e 24) desde o *baseline* e o número de exacerbações pulmonares até a semana 24. O tempo para a primeira exacerbação pulmonar foi avaliado, assim como a mudança absoluta no peso corporal. A segurança dos regimes também foi avaliada. Também foram realizadas análises de subgrupo e avaliações adicionais de exacerbação, incluindo avaliações do número de pacientes que necessitaram de hospitalização e tratamento com antibióticos por via intravenosa.

Um total de 1.108 pacientes foram submetidos à randomização e receberam o fármaco do estudo. A média do VEF1 no *baseline* foi 61% do valor previsto.

Em ambos os estudos, houve melhorias significativas no desfecho primário em ambos os grupos de lumacaftor-ivacaftor; as melhorias no VEF1 foram observadas logo no dia 15 e foram sustentadas por 24 semanas em ambos os grupos de lumacaftor-ivacaftor (Figura 6). Dados são

médias dos mínimos quadrados; as barras indicam os intervalos de confiança de 95%. Os resultados representam dados agrupados dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT.

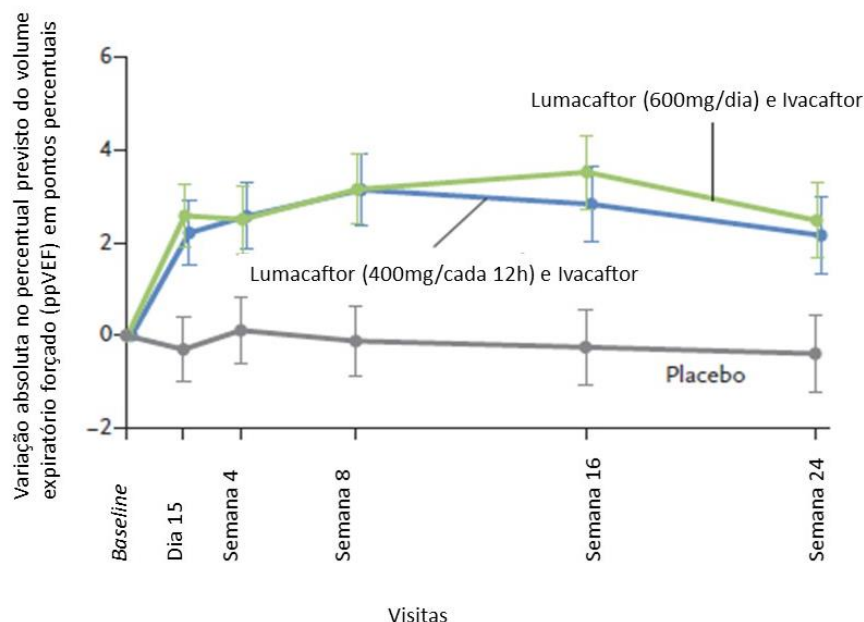


Figura 6. Variação média absoluta no ppVEF1 em diversos pontos de tempo em cada grupo do estudo; a diferença entre cada grupo de tratamento ativo e o grupo placebo em cada ponto de tempo foi significativa ($p < 0,025$). Wainwright, 2015. (WAINWRIGHT et al., 2015)

A diferença entre o tratamento ativo e placebo no que diz respeito a variação média absoluta no ppVEF1, do *baseline* a semana 24, variou entre 2,6 e 4,0 pontos percentuais ($p < 0,001$) (Tabela 7). Em cada estudo, o percentual de pacientes que tiveram uma melhora relativa no ppVEF1 de 5% ou mais foi maior nos grupos de lumacaftor-ivacaftor do que no grupo placebo ($p < 0,001$ a $p = 0,002$, para o *odds ratio*), mas não foi significativo no teste de hierarquia. Na análise agrupada, aproximadamente duas vezes mais pacientes nos grupos de lumacaftor-ivacaftor do que no grupo placebo tiveram uma melhora relativa no ppVEF1 de 5% ou mais (39 a 46% vs. 22%) e 10% ou mais (24 a 27% vs. 13%).

Durante o período de 24 semanas, a média do IMC aumentou em ambos os grupos de lumacaftor-ivacaftor. Na análise agrupada na semana 24, a diferença de tratamento *versus*



placebo no que diz respeito a variação absoluta no IMC foi de 0,24 a 0,28 ($p < 0,001$) (Tabela 7), representando uma melhora de aproximadamente 1% com lumacaftor–ivacaftor. A Tabela 7 apresenta os resultados de eficácia avaliados na semana 24.

Tabela 7. Resultados de eficácia na semana 24. * Wainwright, 2015. (WAINWRIGHT et al., 2015)

Resultados	TRAFFIC			TRANSPORT			Agrupado		
	Placebo (n=184)	LUM (600 mg/dia)- IVA (n=183)	LUM (400mg a cada 12 h)- IVA (n=182)	Placebo (n=187)	LUM (600 mg/dia)- IVA (n=185)	LUM (400mg a cada 12 h)- IVA (n=187)	Placebo (n=371)	LUM (600 mg/dia)- IVA (n=368)	LUM (400mg a cada 12 h)- IVA (n=369)
Varição de ppVEF1 no <i>baseline</i>									
Diferença vs. placebo na variação absoluta – pontos percentuais									
Média (IC 95%)	-	4,0 (2,6 a 5,4) ‡	2,6 (1,2 a 4,0) ‡	-	2,6 (1,2 a 4,1) ‡	3,0 (1,6 a 4,4) ‡	-	3,3 (2,3 a 4,3) ‡	2,8 (1,8 a 3,8) ‡
Valor de p		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
Diferença vs. placebo na variação relativa - %									
Média (IC 95%)	-	6,7 (4,3 a 9,2) ‡	4,3 (1,9 a 6,8) ‡	-	4,4 (1,9 a 7,0) ‡	5,3 (2,7 a 7,8) ‡	-	5,6 (3,8 a 7,3) ‡	4,8 (3,0 a 6,6) ‡
Valor de p		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
Diferença vs. placebo na variação absoluta do IMC, em relação ao <i>baseline</i>									
Média (IC 95%)	-	0,16 (-0,04 a 0,35)	0,13 (-0,07 a 0,32)	-	0,41 (0,23 a 0,59) ‡	0,36 (0,17 a 0,54) ‡	-	0,28 (0,15 a 0,41) ‡	0,24 (0,11 a 0,37) ‡
Valor de p		0,11	0,19		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001

Diferença vs. placebo na variação absoluta do domínio respiratório do CFQ-R em relação ao *baseline*

Média (IC 95%) – pontos	-	3,9 (0,7 a 7,1)	1,5 (-1,7 a 4,7)	-	2,2 (-0,9 a 5,3)	2,9 (-0,3 a 6,0)	-	3,1 (0,8 a 5,3) ‡	2,2 (0,0 a 4,5)
Valor de p		0,02	0,36		0,17	0,07		0,007	0,05

Odds ratio para um aumento relativo de ≥5% no ppVEF1 em relação ao *baseline*

Odds ratio (IC 95%)	-	2,9 (1,9 a 4,6)	2,1 (1,3 a 3,3)	-	3,0 (1,9 a 4,6)	2,4 (1,5 a 3,7)	-	2,9 (2,1 a 4,0) ‡	2,2 (1,6 a 3,1) ‡
Valor de p		<0,001	0,002		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001

Exacerbações pulmonares §

Eventos – no. (taxa por 48 semanas)	112 (1,07)	79 (0,77)	73 (0,71)	139 (1,18)	94 (0,82)	79 (0,67)	251 (1,14)	173 (0,80)	152 (0,70)
Razão da taxa (IC 95%)	-	0,72 (0,52 a 1,00)	0,66 (0,47 a 0,93)	-	0,69 (0,52 a 0,92)	0,57 (0,42 a 0,76)	-	0,70 (0,56 a 0,87) ‡	0,61 (0,49 a 0,76) ‡
Valor de p para a razão da taxa		0,05	0,02		0,01	<0,001		0,001	<0,001

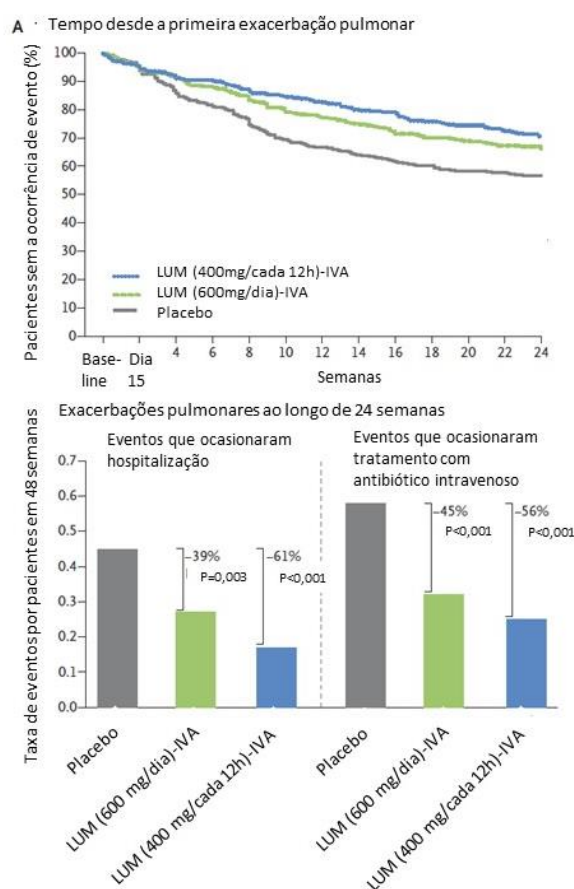
* Médias reportadas são médias dos mínimos quadrados. Para estudos individuais, dentro de cada grupo de tratamento ativo e entre os grupos de tratamento ativo e o grupo placebo, um procedimento de teste hierárquico foi realizado para controlar para multiplicidade através de desfechos primários e secundários; $p \leq 0,0250$ no teste atual e todos os testes anteriores era necessário para reivindicar significância na hierarquia. IC: intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corpóreo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*.

† Mudanças no percentual do VEF1 previsto são calculadas pela média das médias nas semanas 16 e 24.

‡ A diferença *versus* o placebo foi significativa.

§ O número de exacerbações pulmonares foi relatado até a semana 24 e é expresso como uma taxa por paciente durante 48 semanas.

Reduções clinicamente significativas das taxas de exacerbações pulmonares definidas por protocolo foram observadas em ambos os grupos de lumacaftor-ivacaftor (Figura 7). A razão da taxa (lumacaftor-ivacaftor *versus* placebo) variou de 0,57 a 0,72 ($p < 0,001$ a $p = 0,05$; nenhuma das razões de taxas foram consideradas significativas no teste de hierarquia). Análises agrupadas mostraram que a taxa de exacerbações pulmonares foi 30 e 39% menor nos grupos LUM [600 mg/dia]-IVA e LUM [400 mg/cada 12 horas]-IVA, respectivamente ($p = 0,001$ e $p < 0,001$) do que no grupo placebo; a taxa de eventos que levaram à hospitalização ou ao uso de antibióticos por via intravenosa foi menor nos grupos de lumacaftor-ivacaftor.



O tempo para a primeira exacerbação pulmonar e número de exacerbações pulmonares, levando à hospitalização ou tratamento com antibióticos intravenosos são mostrados. No painel B, o número de exacerbações pulmonares observadas até a semana 24 é expresso como uma taxa por paciente durante 48 semanas. Os resultados representam dados agrupados dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT.

Figura 7. Exacerbações pulmonares. Wainwright, 2015. (WAINWRIGHT et al., 2015)

A incidência de eventos adversos foi em geral semelhante nos grupos lumacaftor-ivacaftor e placebo (Tabela 8). Eventos adversos sérios foram relatados em 28,6% dos pacientes no grupo placebo e em 17,3 a 22,8% dos pacientes em grupos de lumacaftor-ivacaftor (dados agrupados).

Em todos os grupos, exacerbação pulmonar infecciosa foi o evento adverso sério mais comum (ocorrendo em 24,1% dos pacientes no grupo placebo e em 13,0% nos grupos agrupados de lumacaftor-ivacaftor).

Tabela 8. Eventos adversos associados com os regimes de estudo.* Wainwright, 2015.
(WAINWRIGHT et al., 2015)

Evento	Placebo (n=370)	LUM (600 mg/dia)-IVA (n=369)	LUM (400 mg a cada 12 horas)-IVA (n=369)
Qualquer evento adverso relatado	355 (95,9)	356 (96,5)	351 (95,1)
Descontinuação do regime de estudo devido a evento adverso	6 (1,6)	14 (3,8)	17 (4,6)
Ao menos um evento adverso sério	106 (28,6)	84 (22,8)	64 (17,3)
Eventos adversos mais comuns†			
Exacerbação pulmonar infecciosa de FC	182 (49,2)	145 (39,3)	132 (35,8)
Tosse	148 (40,0)	121 (32,8)	104 (28,2)
Cefaleia	58 (15,7)	58 (15,7)	58 (15,7)
Aumento da produção de escarro	70 (18,9)	55 (14,9)	54 (14,6)
Dispneia	29 (7,8)	55 (14,9)	48 (13,0)
Hemoptise	50 (13,5)	52 (14,1)	50 (13,6)
Diarreia	31 (8,4)	36 (9,8)	45 (12,2)
Náusea	28 (7,6)	29 (7,9)	46 (12,5)
Respiração anormal (sensação de aperto no tórax)	22 (5,9)	40 (10,8)	32 (8,7)
Nasofaringite	40 (10,8)	23 (6,2)	48 (13,0)

Dor orofaríngea	30 (8,1)	44 (11,9)	24 (6,5)
Infecção do trato respiratório superior	20 (5,4)	24 (6,5)	37 (10,0)
Congestão nasal	44 (11,9)	33 (8,9)	24 (6,5)
Eventos adversos sérios em pelo menos 3 pacientes de qualquer grupo de tratamento			
Exacerbação pulmonar infecciosa de FC	89 (24,1)	55 (14,9)	41 (11,1)
Hemoptise	3 (0,8)	4 (1,1)	5 (1,4)
Síndrome de obstrução intestinal distal	5 (1,4)	2 (0,5)	2 (0,5)

FC: fibrose cística.

* Os eventos adversos relatados são aqueles que se desenvolveram ou aumentaram em gravidade em ou depois dos pacientes terem recebido a dose inicial do agente do estudo (placebo ou agente ativo), até 28 dias após o recebimento da última dose.

† Os eventos adversos mais comuns foram definidos como aqueles que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento.

A taxa de descontinuação devido a um evento adverso foi 4,2% entre os pacientes que receberam lumacaftor-ivacaftor *versus* 1,6% entre aqueles que receberam placebo. Os eventos adversos relatados com maior frequência nos grupos de lumacaftor-ivacaftor foram de natureza respiratória. A maioria foi de gravidade leve a moderada e incluiu sensação de aperto no tórax e dispneia. Após a primeira semana de terapia, a incidência de eventos respiratórios foi semelhante nos grupos lumacaftor-ivacaftor e placebo. Além disso, o padrão de eventos adversos de acordo com a gravidade da doença pulmonar no *baseline* foi geralmente semelhante entre os grupos.

Em conclusão, nos estudos TRAFFIC e TRANSPORT, lumacaftor em combinação com ivacaftor melhorou o VEF1 e reduziu a taxa de exacerbações pulmonares em pacientes com FC homocigotos para a mutação *CFTR* F508del. A terapia com lumacaftor-ivacaftor teve um perfil de segurança aceitável, com mais de 93% dos pacientes completando o regime de terapia atribuído. Estes dados demonstram que lumacaftor em combinação com ivacaftor fornece um benefício para pacientes com FC homocigotos para a mutação *CFTR* F508del representando um marco de tratamento para esses pacientes.



5.5.2.3 Elborn 2016

Elborn *et al.*, 2016 (ELBORN *et al.*, 2016), elaboraram uma análise combinada dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT (WAINWRIGHT *et al.*, 2015) com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de lumacaftor-ivacaftor na mesma população descrita anteriormente, especificada por categorias de função pulmonar (incluindo aqueles com disfunção pulmonar grave).

O desfecho primário definido pelos autores dessa análise combinada foi a variação absoluta em relação ao *baseline* do VEF1 (% previsto) (ppVEF1) na semana 24. Os desfechos definidos como secundários foram a variação relativa em relação ao *baseline* do ppVEF1 na semana 24 de estudo, o percentual dos pacientes com um aumento de pelo menos 5% em ppVEF1 em relação ao *baseline*, a variação absoluta do IMC em relação ao *baseline* na semana 24 e a variação absoluta no escore do domínio respiratório do questionário revisado de FC (CFQ-R) na semana 24. Segurança e tolerabilidade também foram avaliados.

Um total de 1.222 pacientes foram randomizados em ambos os estudos e 1.108 pacientes receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo. Os resultados mostraram que 31% dos pacientes apresentaram ppVEF1 ≥ 70 na triagem, 66% apresentaram ppVEF1 < 70 na triagem, 92% apresentaram ppVEF1 > 40 no *baseline*, 7% apresentaram níveis de ppVEF1 menores do que 40 entre o *screening* e o *baseline* (variação de 31,1 a 39,9).

Para o desfecho primário de eficácia, observou-se uma melhora significativa em ambos os grupos de lumacaftor/ivacaftor no subgrupo que apresentava níveis de ppVEF1 < 40 no *baseline* (diferença na média dos mínimos quadrados [MQs] do grupo placebo *versus* grupo lumacaftor 600 mg/dia-ivacaftor foi de 3,7 pontos percentuais [IC 95%: 0,5 a 6,9; $p = 0,024$] e no grupo lumacaftor 400 mg/12h-ivacaftor foi de 3,3 pontos percentuais [IC 95%: 0,2 a 6,4; $p = 0,036$]). No subgrupo de pacientes com ppVEF1 ≥ 40 no *baseline* (3,3 pontos percentuais; IC 95%: 2,3 a 4,4; $p < 0,0001$), a média dos MQs foi de 2,8 pontos percentuais (IC 95%: 1,7 a 3,8; $p < 0,0001$).

De modo geral, resultados similares que favoreceram o tratamento com lumacaftor/ivacaftor, quando comparado ao placebo, foram observados nos subgrupos de pacientes com ppVEF1 menores do que 70 e maiores ou iguais a 70 no *screening*.

As diferenças observadas entre os grupos de tratamento para a variação relativa na semana 24 em relação ao *baseline* no ppVEF1 foram consistentes com os resultados para a variação absoluta.



As melhoras relativas do ppVEF1 também foram constatadas nos subgrupos com ppVEF1 < 70 e ppVEF1 ≥ 70, em ambos os grupos de tratamento do lumacaftor/ivacaftor. Entretanto, não houve melhoras significativas nos resultados relacionados ao subgrupo com níveis de ppVEF1 ≥ 70 que receberam lumacaftor 400 mg/12h-ivacaftor.

A variação absoluta em relação ao *baseline* no IMC foi estatisticamente significativa na maioria dos subgrupos. Adicionalmente, melhoras no escore do domínio respiratório de CFQ-R que favoreceram o uso de lumacaftor/ivacaftor foram vistas nos subgrupos com ppVEF1 ≥ 40 em ambas doses de tratamento.

O tratamento realizado com lumacaftor/ivacaftor também reduziu significativamente o número de exacerbações pulmonares em comparação com placebo na maioria de subgrupos avaliados.

A incidência geral de EAs em ambos os grupos tratados com lumacaftor/ivacaftor e o grupo placebo foi similar entre os subgrupos com níveis de ppVEF < 40 ou ppVEF ≥ 40 no *baseline* e nos grupos com ppVEF < 70 ou ppVEF ≥ 70 na triagem. Devido à similaridade dos resultados, os dados em relação à incidência de EAs entre os grupos tratados com lumacaftor/ivacaftor em ambas as doses foram combinados (Tabela 9).

Os EAs mais comuns reportados por pacientes em todos os grupos de tratamento foram a exacerbação pulmonar infecciosa da FC e tosse. A incidência de alguns EAs pulmonares foi menor no grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor do que no grupo placebo em todos os subgrupos avaliados.

A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EAs foi pequena em todos os subgrupos (um paciente que era do grupo placebo e nenhum paciente tratado com lumacaftor/ivacaftor no subgrupo com níveis de ppVEF1 < 40. No subgrupo de pacientes com ppVEF1 ≥ 40, 5 pacientes (2%) em tratamento com placebo e 31 pacientes (5%) tratados com lumacaftor/ivacaftor descontinuaram o tratamento avaliado).

Os autores concluíram que o tratamento combinado com lumacaftor/ivacaftor beneficia pacientes de FC homozigotos para a mutação F508del que apresentam variáveis níveis de acometimento da função pulmonar.



Tabela 9. Eventos adversos. Elborn, 2017. (ELBORN et al., 2016)

	Placebo		Lumacaftor/ivacaftor		Placebo		Lumacaftor/ivacaftor	
	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>
	< 40 (n=28)	≥ 40 (n=337)	< 40 (n=53)	≥ 40 (n=679)	< 70 (n=243)	≥ 70 (n=109)	< 70 (n=487)	≥ 70 (n=233)
Pacientes que apresentaram qualquer evento adverso	28 (100%)	322 (96%)	52 (98%)	649 (96%)	235 (97%)	102 (94%)	466 (96%)	224 (96%)
Eventos adversos observados em ≥10% dos pacientes em qualquer subgrupo do grupo placebo ou do grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor								
Exacerbação pulmonar da FC infecciosa	20 (71%)	162 (48%)	27 (51%)	248 (37%)	125 (51%)	53 (49%)	211 (43%)	59 (25%)
Tosse	7 (25%)	140 (42%)	21 (40%)	203 (30%)	94 (39%)	47 (43%)	153 (31%)	68 (29%)
Dispneia	4 (14%)	25 (7%)	14 (26%)	88 (13%)	26 (11%)	3 (3%)	83 (17%)	17 (7%)
Aumento de secreção	8 (29%)	62 (18%)	13 (25%)	94 (14%)	49 (20%)	18 (17%)	80 (16%)	25 (11%)
Cefaleia	5 (18%)	52 (15%)	10 (19%)	103 (15%)	42 (17%)	14 (13%)	74 (15%)	36 (15%)
Febre	5 (18%)	29 (9%)	8 (15%)	59 (9%)	28 (12%)	6 (6%)	51 (10%)	15 (6%)
Diarreia	2 (7%)	29 (9%)	7 (13%)	73 (11%)	19 (8%)	10 (9%)	62 (13%)	16 (7%)
Náusea	3 (11%)	25 (7%)	7 (13%)	67 (10%)	18 (7%)	9 (8%)	56 (11%)	17 (7%)



	Placebo		Lumacaftor/ivacaftor		Placebo		Lumacaftor/ivacaftor	
	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>	ppVEF1 no <i>baseline</i>
	< 40 (n=28)	≥ 40 (n=337)	< 40 (n=53)	≥ 40 (n=679)	< 70 (n=243)	≥ 70 (n=109)	< 70 (n=487)	≥ 70 (n=233)
Fadiga	2 (7%)	27 (8%)	6 (11%)	57 (8%)	21 (9%)	7 (6%)	48 (10%)	15 (6%)
Hemoptise	7 (25%)	43 (13%)	6 (11%)	95 (14%)	42 (17%)	8 (7%)	81 (17%)	18 (8%)
Nasofaringite	2 (7%)	37 (11%)	6 (11%)	65 (10%)	30 (12%)	8 (7%)	49 (10%)	20 (9%)
Dor orofaríngea	1 (4%)	29 (9%)	6 (11%)	61 (9%)	17 (7%)	11 (10%)	43 (9%)	24 (10%)
Infecção no trato respiratório superior	0	19 (6%)	6 (11%)	53 (8%)	12 (5%)	5 (5%)	39 (8%)	18 (8%)
Congestão nasal	1 (4%)	43 (13%)	5 (9%)	52 (8%)	22 (9%)	21 (19%)	34 (7%)	23 (10%)
Respiração anormal	1 (4%)	21 (6%)	4 (8%)	68 (10%)	19 (8%)	2 (2%)	49 (10%)	22 (9%)
Aumento da creatinina fosfoquinase no sangue	1 (4%)	19 (6%)	2 (4%)	39 (6%)	7 (3%)	12 (11%)	24 (5%)	16 (7%)
Infecção viral no trato respiratório superior	4 (14%)	20 (6%)	2 (4%)	48 (7%)	15 (6%)	8 (7%)	34 (7%)	16 (7%)

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



5.5.2.4 Konstan 2016 - Estudo PROGRESS

O estudo PROGRESS (KONSTAN et al., 2017), desenvolvido por Konstan *et al.*, 2016, é um estudo de extensão dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT (WAINWRIGHT et al., 2015), de fase III, de grupos paralelos, multicêntrico, com duração de 96 semanas, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança em longo prazo da terapia prolongada de lumacaftor/ivacaftor.

Os critérios de elegibilidade estabelecidos para esse estudo foram pacientes a partir de 12 anos e homocigotos para a mutação no *CFTR* F508del que completaram 24 semanas de tratamento no estudo de fase III TRAFFIC ou TRANSPORT. (WAINWRIGHT et al., 2015) Em relação aos critérios de exclusão, foram definidos a presença de qualquer comorbidade (por exemplo, cirrose com hipertensão portal), gravidez, mulheres lactantes e anormalidades laboratoriais, avaliadas pelo investigador, com um potencial de alterar os resultados finais obtidos pelo estudo.

Os pacientes receberam lumacaftor na dosagem de 400 mg a cada 12 horas em conjunto com ivacaftor 250 mg a cada 12 horas ou uma combinação de lumacaftor e ivacaftor nas dosagens de 600 mg uma vez ao dia e 250 mg a cada 12 horas, respectivamente.

Tanto os pacientes, quanto os profissionais envolvidos no estudo, incluindo o investigador, foram mantidos cegos, permanecendo somente a equipe relacionada com o patrocinador sem cegamento.

O desfecho primário definido foi a segurança em longo prazo da administração de lumacaftor/ivacaftor, com base nos EAs emergentes ao tratamento e exames clínicos e laboratoriais. Os desfechos secundários apresentados incluíam variação absoluta e relativa em relação ao *baseline* do ppVEF1, variação absoluta em relação ao *baseline* do IMC, escore Z da idade por IMC (em pacientes abaixo de 20 anos) e o escore do domínio respiratório do CFQ -R.

Um total de 1.030 pacientes foram incluídos no estudo entre outubro de 2013 e abril de 2016, e 1.029 receberam pelo menos uma dose do medicamento. Dos 516 pacientes randomizados para o grupo lumacaftor 400 mg a cada 12 horas/ivacaftor 250 mg a cada 12 horas, 421 (81%) completaram a extensão até a semana 72 do estudo, e 215 (42%) completaram até a semana 96. As descontinuações do tratamento devido a EAs ocorreram em 38 (7%) dos 516 pacientes.

Em pacientes do grupo lumacaftor 400 mg-ivacaftor, os EAs mais frequentemente reportados foram exacerbações pulmonares infecciosas da FC (65%), tosse (44%), aumento da produção de escarro (22%) e hemoptise (20%). A maioria dos EAs relatados (em 71% dos pacientes) foram classificados com gravidade leve ou moderada. Um total de 45% dos pacientes tratados com lumacaftor 400 mg -ivacaftor apresentaram algum EA sério, como exacerbação pulmonar infecciosa da FC (33% dos pacientes), hemoptise (3%) e síndrome obstrutiva do intestino distal (3%). Os achados para lumacaftor 600 mg/dia-ivacaftor foram semelhantes.

No total, três mortes ocorreram durante o curso do estudo, sendo duas no grupo tratado com lumacaftor 400 mg-ivacaftor (uma por exacerbação pulmonar infecciosa e outra por síndrome de obstrução intestinal distal). Uma morte foi observada em um paciente do grupo placebo que passou para o grupo lumacaftor 600 mg-ivacaftor devido à exacerbação pulmonar infecciosa. Nenhuma das mortes foram consideradas relacionadas com o medicamento em estudo.

Os EAs emergentes ao tratamento por paciente-ano de exposição observados no estudo TRAFFIC ou TRANSPORT e PROGRESS encontram-se descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Eventos adversos emergentes ao tratamento ajustados pela exposição (número de eventos por paciente-ano). Konstan, 2016. (KONSTAN et al., 2017)

	TRAFFIC ou TRANSPORT		PROGRESS	
	Placebo (n=370)	Lumacaftor 400 mg - ivacaftor 250 mg (n=369)	Placebo para lumacaftor 400 mg - ivacaftor 250 mg (n=176)	Lumacaftor 400 mg- ivacaftor 250 mg (n=340)
Período de exposição ao lumacaftor/ivacaftor (semanas)	0	24	96	96*
Exposição total em pacientes-ano¹	180	180	290	570
Eventos adversos com incidência ≥ 0,20 eventos por paciente-ano em qualquer grupo de tratamento ativo				
Exacerbação pulmonar da FC infecciosa	1,647	1,048	1,035	0,980
Tosse	1,158	0,834	0,573	0,510

	TRAFFIC ou TRANSPORT		PROGRESS	
	Placebo (n=370)	Lumacaftor 400 mg - ivacaftor 250 mg (n=369)	Placebo para lumacaftor 400 mg - ivacaftor 250 mg (n=176)	Lumacaftor 400 mg- ivacaftor 250 mg (n=340)
Hemoptise	0,351	0,344	0,200	0,266
Aumento da secreção	0,423	0,355	0,207	0,208
Nasofaringite	0,253	0,327	0,169	0,194
Cefaleia	0,373	0,400	0,107	0,140
Dispneia	0,187	0,327	0,166	0,124
Febre	0,225	0,220	0,152	0,114
Infecção no trato respiratório superior	0,137	0,265	0,131	0,129
Diarreia	0,181	0,327	0,145	0,093
Respiração anormal	0,143	0,208	0,128	0,077
Náusea	0,170	0,327	0,104	0,072
Fadiga	0,170	0,214	0,090	0,084
Dor abdominal	0,203	0,242	0,066	0,087

*Pacientes que receberam lumacaftor-ivacaftor no TRAFFIC ou TRANSPORT tiveram até 120 semanas de exposição ao tratamento ativo. ¹ um paciente com 48 semanas de duração da exposição foi definido como 1 paciente-ano. FC: fibrose cística.

Consistentemente com as observações dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT, eventos respiratórios em pacientes que mudaram do grupo placebo para lumacaftor-ivacaftor ocorreram principalmente no início do tratamento e geralmente foram resolvidos dentro de duas semanas. A maioria dos EAs respiratórios registrados foram leves ou moderados e levaram 24 (2%) dos 1029 pacientes a descontinuarem o tratamento.

Foi observado um aumento dos níveis de alanina aminotransferase ou de aspartato aminotransferase três vezes maior do que os valores de referência máximos em 26 (8%) dos pacientes que continuaram com o tratamento com lumacaftor 400 mg- ivacaftor e em 23 (13%)



dos pacientes que iniciaram o tratamento com lumacaftor 400 mg/ivacaftor. Destaca-se que essas elevações foram geralmente transitórias.

O aumento da pressão sanguínea também foi relatado. Em pacientes que continuaram o tratamento com lumacaftor 400 mg-ivacaftor, a média da pressão sistólica aumentou de 113,3 mmHg (DP: 12,5) no *baseline* dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT para 118,0 mmHg na semana 96 do estudo PROGRESS, enquanto a média da pressão diastólica aumentou de 68,7 mmHg (DP: 8,9) no *baseline* do estudo TRAFFIC e TRANSPORT para a 72,8 mmHg (DP: 8,7) na semana 96 do PROGRESS. Observou-se apenas um EA sério relacionado à hipertensão nos estudos TRAFFIC e TRANSPORT e um no estudo PROGRESS.

Não foram observadas variações clinicamente significativas com a exposição prolongada do uso de lumacaftor- ivacaftor nos resultados de outros exames laboratoriais, eletrocardiograma ou medidas de sinais vitais.

A variação absoluta do ppVEF1 encontrou-se acima dos valores adotados para pré-tratamento no *baseline* em pacientes que continuaram o uso de lumacaftor 400 mg-ivacaftor na semana 72 (diferença na média dos MQs: 0,5; IC 95%: -0,4 a 1,5). Já em pacientes que passaram a receber o tratamento com lumacaftor 400 mg-ivacaftor observou-se uma melhora no ppVEF1 no início do tratamento ativo, que foi mantida durante a extensão de 72 semanas (variação diferença na média dos MQs: 1,5; 0,2 a 2,9, $p = 0,0254$). Resultados similares foram observados com a análise de sensibilidade na semana 96. Para pacientes em tratamento contínuo com lumacaftor/ivacaftor, a diferença média dos MQs foi 0,5 (IC 95%: -0,7 a 1,6). Já para aqueles pacientes que alteraram o tratamento, substituindo placebo pelo tratamento ativo, essa diferença foi de 0,8 (IC 95%: -0,8 a 2,3).

A variação absoluta em relação ao *baseline* para o IMC também apresentou um aumento ao longo do estudo PROGRESS. A diferença na média dos mínimos quadrados foi de 0,69 (IC 95%: 0,56 a 0,81) na semana 72 (extensão) em pacientes que continuaram o tratamento com lumacaftor 400 mg-ivacaftor. Em pacientes que passaram do placebo para o tratamento ativo, observou-se um aumento com início do tratamento, sendo este mantido ao longo do estudo PROGRESS (diferença na média dos MQs na semana 72: 0,62; IC 95%: 0,45 a 0,79). Um padrão similar foi observado na análise de sensibilidade até a semana 96 em ambos os grupos de tratamento.

Uma melhora foi vista na variação absoluta em relação ao *baseline* no escore do domínio respiratório do CFQ-R na semana 72 (extensão) em pacientes que continuaram com o tratamento com lumacaftor 400 mg-ivacaftor e em pacientes que eram do grupo placebo anteriormente, um padrão similar da resposta inicial foi observado, com melhora sustentada ao longo da extensão do estudo.

Por fim, a taxa anualizada de exacerbação pulmonar ao longo de 96 semanas permaneceu numericamente inferior nos grupos tratados com lumacaftor/ivacaftor (0,65 [IC 95%: 0,56 a 0,75] eventos por paciente-ano para pacientes que continuaram o tratamento e 0,69 [IC 95%: 0,56 a 0,85] para aqueles que passaram para o tratamento ativo), do que o observado para o grupo placebo durante os estudos TRAFFIC ou TRANSPORT. (WAINWRIGHT et al., 2015)

Os autores concluíram que o tratamento em longo prazo com lumacaftor/ivacaftor apresentou perfil de segurança consistente com os previamente observados e benefícios clínicos sustentados.

5.5.2.5 Milla 2017 – Estudo 011

Milla *et al.*, 2017 (MILLA et al., 2017a), desenvolveram um estudo de fase III e aberto, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacodinâmica e eficácia da combinação lumacaftor/ivacaftor para tratamento de pacientes de 6 a 11 anos de idade portadores de FC homozigotos para a mutação F508del no *CFTR*.

Para o desenvolvimento desse estudo, os critérios de elegibilidade estabelecidos foram pacientes na faixa etária de 6 a 11 anos na triagem, com diagnóstico confirmado de FC, homozigotos para a mutação F508del no *CFTR*, com percentual previsto de VEF1 \geq 40 e FC estável de acordo com a avaliação do investigador.

O desfecho primário do estudo foi a avaliação de segurança. Desfechos secundários incluíram a variação média absoluta em relação ao *baseline* no teste do suor no dia 15 e na semana 4; variação absoluta em relação ao *baseline* no IMC, peso, altura e nos respectivos escores z na semana 24; variação absoluta em relação ao *baseline* no escore do domínio respiratório do CFQ-R na semana 24 e variação absoluta no teste do suor da semana 24 a semana 26.

Foram selecionados 58 pacientes e aos mesmos foram administrados lumacaftor na dosagem de 200 mg e ivacaftor na dosagem de 250 mg a cada 12 horas por 24 semanas.

Um total de 58 pacientes foram selecionados para o estudo. Desses, 54 completaram as 24 semanas de tratamento com lumacaftor/ivacaftor.

EAs foram reportados em 94,8% dos pacientes (Tabela 11). Dois pacientes descontinuaram o tratamento devido a EAs, um deles apresentou aumento no nível de transaminases hepáticas e o outro *rash* cutâneo, sendo ambos considerados relacionados à administração do medicamento em estudo. Nenhuma morte foi relatada durante o período de estudo.

Os EAs mais comumente reportados foram tosse, congestão nasal, exacerbação pulmonar infecciosa e cefaleia. A maioria dos pacientes relataram EAs leves ou moderados, enquanto quatro pacientes (6,9%) apresentaram EAs graves (íleo paralítico, n = 1; queimadura solar, n = 1; gastroenterite viral, n = 1 e cefaleia, n = 1) e nenhum deles foi associado ao uso do lumacaftor/ivacaftor.

Um total de quatro pacientes (6,9%) manifestaram EAs sérios (exarcebação pulmonar infecciosa, n = 2; íleo paralítico, n = 1; nível de transaminases hepáticas elevado, n = 1) e em dois dos casos, o tratamento com lumacaftor/ivacaftor foi interrompido até que os eventos fossem resolvidos (íleo paralítico, interrompido por 2 dias; nível elevado de transaminases, interrompido por 26 dias) (Tabela 11).

Um total de quatro pacientes apresentaram EAs respiratórios de interesse especial (dispneia, n = 1; chiado, n = 2), classificados como eventos não sérios e de gravidade leve.

Tabela 11. Eventos adversos. Milla, 2017. (MILLA et al., 2017a)

Evento adverso	Pacientes [n (%)], n= 58
Qualquer evento adverso reportado	55 (94,8%)
Qualquer evento adverso sério reportado	4 (6,9%)
Interrupção do tratamento devido a um evento adverso	6 (10,3%)
Descontinuação do tratamento devido a um evento adverso	2 (3,4%)

Evento adverso	Pacientes [n (%)], n= 58
Eventos adversos por gravidade	
Leve	22 (39,7%)
Moderado	29 (50,0%)
Grave	4 (6,9%)
Eventos adversos comuns	
Tosse	29 (50%)
Congestão nasal	12 (20,7%)
Infecção pulmonar exacerbada	12 (20,7%)
Cefaleia	12 (20,7%)
Secreção aumentada	8 (13,8%)
Dores no abdômen superior	8 (13,8%)
Níveis elevados de alaminotransferase	7 (12,1%)
Náusea	6 (10,3%)
Vômito	6 (10,3%)
Fadiga	6 (10,3%)
Febre	6 (10,3%)
Eventos adversos sérios	
Infecção pulmonar exacerbada	2 (3,4%)
Íleo paralítico	1 (1,7%)
Níveis elevados transaminase hepática	1 (1,7%)
Eventos adversos respiratórios	
Dispneia	1 (1,7%)
Respiração anormal	1 (1,7%)
Chiado	2 (3,4%)

A proporção de pacientes com testes de função hepática elevado durante o período de estudo encontra-se descritos na Tabela 12.

Tabela 12. Proporção de pacientes que apresentaram funções hepáticas elevadas. Milla, 2017.
(MILLA et al., 2017a)

Parâmetro	Pacientes [n (%)], n = 57
ALT ou AST	
>3 X ULN	11 (19,3%)
>5 X ULN	5 (8,8%)
>8 X ULN	3 (5,3%)
Fosfatase alcalina	
>1,5 X ULN	1 (1,8%)
Bilirrubina total	
>1,5 X ULN	0

Abreviações: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminostransferase; ULN = limite acima do normal (*upper limit of normal*).

Um aumento médio em relação ao *baseline* na pressão sanguínea sistólica foi observado durante a semana 24 do estudo (3,0 mmHg; erro padrão [EP]: 1,4) e a média da pressão sanguínea diastólica também apresentou uma elevação em relação aos valores do *baseline* na semana 24 (0,8 mmHg; EP: 1,1). Entretanto, nenhum EA relacionado ao aumento da pressão sanguínea foi relatado.

Em relação ao ppVEF1, nenhuma mudança significativa foi observada durante o período de tratamento (variação em relação ao *baseline* na semana 24: + 2,5 pontos percentuais [IC 95%: - 0,2 a 5,2; p=0,0671]). Como discutido pelos autores, o estudo não foi desenhado para ser capaz de detectar mudanças significativas nas medidas de espirometria (ppVEF1), uma vez que estas foram consideradas parâmetros de segurança. Além disso, a capacidade em detectar alterações no ppVEF1 em pacientes com função pulmonar bem preservada, como os do estudo, é limitada.

Sendo assim, o pequeno tamanho da amostra e a presença de doença pulmonar leve na população do estudo podem explicar a falta de um efeito significativo do tratamento no ppVEF1.

Apesar do ppVEF1 basal da população do estudo ser razoavelmente normal, valores alterados foram observados no índice de *clearance* pulmonar (LCI_{2,5}) (método que, com o suporte de aparelho adequado, quantifica o volume de ar pulmonar necessário para reduzir a concentração do gás inerte N₂ inalado em 2.5%). O LCI 2,5% tem sido descrito como uma técnica mais sensível para detectar doença pulmonar em fase inicial, nas pequenas vias aéreas, do que a espirometria. No estudo, foram detectadas melhorias no LCI 2,5% estatisticamente significativas em todas as visitas, quando comparado ao *baseline*.

Na semana 24, observou-se uma melhora significativa em relação ao *baseline* na concentração de cloreto de sódio no suor (-24,8 mmol/L [IC 95%: -29,1 a -20,5; p<0,0001], score z IMC (+ 0,15 [IC 95%: 0,08 a 0,22]; p<0,0001) e score do domínio respiratório do CFQ-R (+ 5,4 [IC 95%: 1,4 a 9,4]; p=0,0085).

Em conclusão, o tratamento da FC com lumacaftor/ivacaftor em pacientes de 6 a 11 anos foi bem tolerado, sem novos achados de segurança. Adicionalmente, foram observadas melhorias nos níveis de cloro no suor, *status* nutricional e qualidade de vida relacionada à saúde após 24 semanas de tratamento.

5.5.2.6 Ratjen 2017 – Estudo 109

Ratjen *et al.*, 2017 (RATJEN *et al.*, 2017), desenvolveram um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da combinação de lumacaftor e ivacaftor em pacientes de 6 a 11 anos com FC caracterizada pela homozigose da mutação F508del no gene *CFTR*.

Os critérios de elegibilidade foram pacientes com a faixa etária de 6 a 11 anos, com diagnóstico confirmado de FC, ppVEF1 ≥ 70 e índice de *clearance* pulmonar (LCI_{2,5}) $\geq 7,5$ no *screening*. Os critérios de exclusão consistiram na existência de comorbidades que pudessem fornecer risco adicional ou que pudessem alterar os resultados do estudo, anormalidade clínicas significativas (hemoglobina < 10g/dL, alteração nas funções hepáticas ou renal), infecção no trato respiratório superior ou inferior, exacerbação pulmonar ou mudanças na terapia devido à doença pulmonar

até 28 dias antes do primeiro dia do estudo e histórico de transplante hematológico ou de órgãos sólidos.

Os pacientes elegíveis foram estratificados de acordo com o peso (< 25 *versus* ≥ 25 kg) e a gravidade do ppVEF1 (< 90 *versus* ≥ 90), ambos definidos no momento do *screening*, e randomizados para os grupos tratados com lumacaftor 200 mg a cada 12 horas, em combinação com o ivacaftor 250 mg a cada 12 horas ou para o grupo placebo.

O desfecho primário do estudo foi a variação média ajustada do LCl_{2,5} em relação ao *baseline* em todas as visitas de acompanhamento do estudo, incluindo a semana 24. Os desfechos secundários foram variação da média absoluta na concentração de cloro presente no suor no dia 15 e na semana 4, em relação ao *baseline*; variação absoluta do IMC em relação ao *baseline* na semana 24 e a variação média absoluta no escore do domínio respiratório do CFQ-R na semana 24. Os desfechos secundários também foram incluídos, como a segurança.

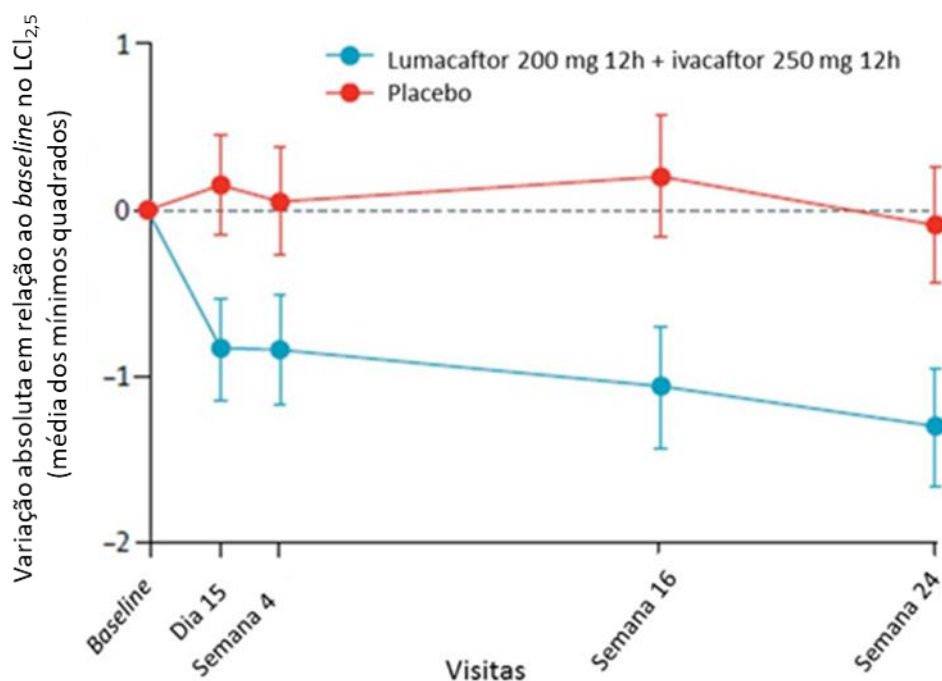
O estudo ocorreu entre julho de 2015 e setembro de 2016. No total, 206 pacientes foram selecionados e randomizados para tratamento com lumacaftor/ivacaftor (n=104) ou placebo (n=102). Do total, 94% e 95% dos pacientes, respectivamente, completaram as 24 semanas de tratamento. As descontinuações que ocorreram devido à ocorrência de EAs, como respiração anormal e aumento das aminotransferases, foram observadas em 3 (3%) dos 103 pacientes no grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor e em 2 (2%) dos 101 pacientes do grupo controle. Adicionalmente, as características do *baseline* foram semelhantes entre os grupos avaliados.

A média do ppVEF1 no *baseline* foi menor no grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor e cerca de 50% dos pacientes apresentaram um ppVEF1 ≥ 90.

Observou-se uma diferença significativa entre grupos na média absoluta de melhora em LCl_{2,5} em relação ao *baseline* até (e incluindo) a semana 24 (média dos MQs: -1,01; IC 95%: -1,27 a -0,75; p<0,0001) entre os pacientes do grupo lumacaftor/ivacaftor. No grupo placebo, entretanto, essa diferença não foi significativa. Adicionalmente, a diferença entre o grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor e o grupo placebo foi significativa (p<0,0001). As melhoras relacionadas com o LCl_{2,5} foram relatadas a partir do dia 15 de tratamento ativo e mantidas ao longo das visitas realizadas no estudo (Figura 8).

Em relação aos resultados obtidos da concentração de cloro no suor, a variação média absoluta em relação ao *baseline* (no dia 15 e na semana 4) foi significativa nos pacientes tratados com

lumacaftor/ivacaftor (diferença na média dos MQs entre grupos: -20,8; IC 95%:-23,4 a -18,2; $p < 0,0001$), quando comparado ao grupo placebo. As reduções significativas da concentração de sódio no suor no grupo tratado com tratamento ativo *versus* placebo foram notadas no dia 15 de tratamento com lumacaftor/ivacaftor e em todas as visitas realizadas posteriormente.



LCI: índice de *clearance* do pulmão.

Figura 8. Variação absoluta em relação ao *baseline* para o $LCI_{2,5}$. Decréscimo do $LCI_{2,5}$ indica melhora. Ratjen, 2017. (RATJEN et al., 2017)

Um aumento no IMC em relação ao *baseline* também foi relatado em ambos os grupos na semana 24 de tratamento e no escore z do IMC por idade nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor, porém as diferenças entre os tratamentos não foram significativas.

Os escores do domínio respiratório do CFQ-R apresentaram melhora a partir do *baseline* até a semana 24 em ambos os grupos de tratamento, no entanto, a diferença observada entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

A variação absoluta em relação ao *baseline* do ppVEF1 não foi significativa durante as 24 semanas de tratamento em nenhum dos grupos do estudo. Já a diferença entre grupos da variação absoluta do ppVEF1 ao longo das 24 semanas foi significativa, favorecendo o grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor (diferença na média dos MQs *versus* placebo: 2,4; IC 95%: 0,4 a 4,4; p=0,0182).

Em relação à segurança, os EAs ocorreram em 196 (96%) dos 204 pacientes, sendo a sua maioria classificada como leve (43%) ou moderado (48%) em relação à gravidade. O número de pacientes que reportaram EAs foi similar entre os grupos placebo e o tratado com lumacaftor/ivacaftor, sendo a tosse o evento mais comum (46 [45%] de 103 no grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor e 47 [47%] de 101 no grupo placebo). Os EAs classificados como sérios foram relatados em 13 (13%) dos 103 pacientes do grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor e dois casos foram considerados relacionados com o medicamento. Não houve a ocorrência de morte durante o curso do estudo.

Os EAs respiratórios foram reportados durante a primeira semana de tratamento em oito pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em seis pacientes do grupo placebo. Um paciente do grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor necessitou interromper o tratamento devido à ocorrência de um EA respiratório (respiração anormal) (Tabela 13). Nenhuma alteração significativa foi reportada em relação à mudança nos sinais vitais, incluindo pressão sanguínea, em ambos os grupos de tratamento.

Os autores concluíram que em pacientes na faixa etária de 6 a 11 anos com FC e homocigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*, o tratamento com lumacaftor/ivacaftor foi associado a melhoras significativas em relação à função pulmonar, sendo avaliada por meio do LCI_{2,5} e do ppVEF1 em comparação com o grupo placebo, além de apresentar um perfil de segurança consistente com os previamente reportados.

Tabela 13. Eventos adversos. Ratjen, 2017. (RATJEN et al., 2017)

	Lumacaftor/ivacaftor (n = 103)	Placebo (n = 101)	Geral (n = 204)
Pacientes que apresentaram qualquer evento adverso	98 (95%)	98 (97%)	196 (96%)

	Lumacaftor/ivacaftor (n = 103)	Placebo (n = 101)	Geral (n = 204)
Eventos adversos com incidência >10% em qualquer grupo de tratamento			
Tosse	46 (45%)	47 (47%)	93 (46%)
Exacerbação pulmonar infecciosa	20 (19%)	18 (18%)	38 (19%)
Tosse produtiva	18 (17%)	6 (6%)	24 (12%)
Congestão nasal	17 (17%)	8 (8%)	25 (12%)
Dor orofaríngea	15 (15%)	10 (10%)	25 (12%)
Febre	15 (15%)	20 (20%)	25 (17%)
Dor abdominal superior	13 (13%)	7 (7%)	20 (10%)
Cefaleia	13 (13%)	9 (9%)	22 (11%)
Infecção no trato respiratório superior	13 (13%)	10 (10%)	23 (11%)
Aumento de secreção	11 (11%)	2 (2%)	13 (6%)
Dor abdominal	10 (10%)	10 (10%)	20 (10%)
Náusea	10 (10%)	9 (9%)	19 (9%)
Rinorreia	10 (10%)	5 (5%)	15 (7%)
Vômito	10 (10%)	10 (10%)	20 (10%)
Fadiga	9 (9%)	11 (11%)	20 (10%)

3. Descrição dos estudos selecionados: ESTUDOS OBSERVACIONAIS

5.5.3.1 Jennings 2017

Jennings *et al.*, 2017 (JENNINGS *et al.*, 2017), conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a experiência clínica, de mundo real, do uso de lumacaftor/ivacaftor na população adulta e pediátrica com FC.

Os pacientes foram acompanhados no período que abrangeu de um ano antes do início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor até 11 meses após o início do mesmo. Os principais



critérios de exclusão foram exposição prévia ao lumacaftor/ivacaftor e participação prévia em estudos clínicos.

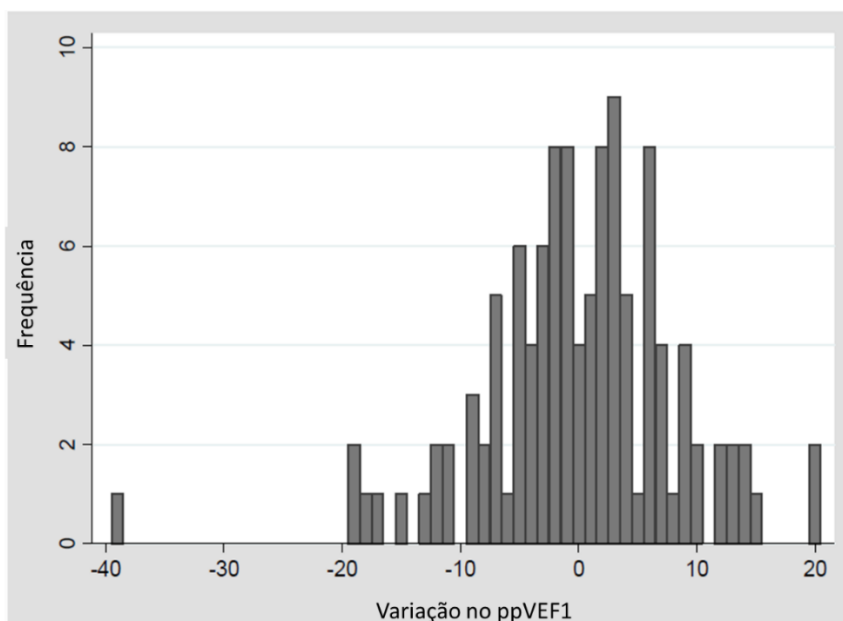
Foram obtidos dados demográficos (idade, gênero e raça), função pulmonar (mensurada pelo ppVEF1, genótipo da FC, função pancreática, presença de diabetes relacionada à FC, além de histórico de infecção por complexo *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e/ou *Pseudomonas aeruginosa*. Também foram reportados EAs obtidos da revisão de registros médicos.

Foram identificados 116 indivíduos que iniciaram o tratamento com lumacaftor/ivacaftor. Todos eram homocigotos para mutação F508del e 115 (99,1%) apresentaram insuficiência pancreática. Ainda, 26 (22,4%) indivíduos apresentaram diabetes relacionada à FC, oito (6,9%) apresentaram histórico de infecção pelo complexo *Burkholderia cepacia*, 35 (30,2%) por MRSA e 71 (61,2%) por *Pseudomonas aeruginosa*.

Em relação aos EAs, 23 indivíduos (19,8%) apresentaram dor/desconforto torácico, 12 (10,3%) reportaram dispneia, 10 (8,6%) apresentaram aumento de tosse ou congestão. Ainda, diarreia, náusea, diminuição do apetite e *rash* foram reportados em 5 (4,3%), 3 (2,6%), 2 (1,7%) e 2 (1,7%) indivíduos, respectivamente. Um total de 20 (17,2%) pacientes descontinuaram o tratamento com lumacaftor/ivacaftor.

Considerando o grupo pediátrico (entre 12 a 18 anos de idade; n=41), o ppVEF1 do *baseline* foi de 84% (variação: 33% a 108%) e nove (22,0%) indivíduos reportaram EAs relacionados ao medicamento. Ainda, oito (19,5%) indivíduos reportaram EAs pulmonares, dois (4,9%) reportaram variação na dose do medicamento e três (7,3%) descontinuaram o tratamento. Considerando o grupo adulto (≥ 18 anos de idade; n=75), o ppVEF1 do *baseline* foi de 58,1% (variação: 20% a 115%). Neste grupo, 37 (49,3%) indivíduos reportaram EAs, 29 (38,7%) indivíduos reportaram EAs pulmonares, nove (12,0%) reportaram variação na dose do medicamento e 17 (22,7%) descontinuaram o tratamento.

A variação média no ppVEF1 foi de 0,11% (variação: -39% a +20%; p=0,9). A distribuição da variação da função pulmonar é representada na Figura 9.



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

Figura 9. Distribuição da variação nas funções pulmonares: antes e após o início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor. Jennings, 2017. (JENNINGS et al., 2017)

Adicionalmente, 19 indivíduos (17 adultos e dois pediátricos) apresentaram um ppVEF1 $\leq 40\%$ antes do início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor. Neste subgrupo, 11 indivíduos (57,9%) reportaram EAs e seis (31,6%) descontinuaram o medicamento.

Os autores concluíram que o atual estudo demonstrou a prevalência dos EAs em uma população portadora de FC, recentemente exposta ao lumacaftor/ivacaftor. Demonstrou, ainda, elevada tolerabilidade ao medicamento.

5.5.4 Análise da qualidade da evidência

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

Tabela 14. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
ppVEF1	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
IMC	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
CFQ-R	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Domínio respiratório do CFQ-R	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Concentração de cloreto no suor	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Peso	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Exacerbações pulmonares	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

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

Tabela 15. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Boyle, 2014 (BOYLE et al., 2014)	Wainwright, 2015 (WAINWRIGHT et al., 2015)	Elborn 2017 (ELBORN et al., 2016)
País onde estudo foi realizado	Austrália, Bélgica, Alemanha, Nova Zelândia, Estados Unidos.	Multinacional.	Austrália.
Desenho	EC de fase II.	Dois ECs de fase III (TRAFFIC e TRANSPORT), randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados.	Análise combinada dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT. (WAINWRIGHT et al., 2015)
População	Pacientes com fibrose cística, idade maior que 18 anos e VEF1 (% do previsto) maior ou igual a 40%.	Pacientes com fibrose cística, com homozigose para a mutação CFTR F508del, idade maior que 12 anos e VEF1 (% do previsto) de 40% a 90%.	Pacientes com fibrose cística homozigóticos para a mutação F508del.
Intervenção e comparadores	Coorte 1: lumacaftor 200 mg uma vez por dia durante 14 dias seguido pela adição de ivacaftor 150 mg ou 250 mg a cada 12 horas por 7 dias, ou 21 dias de placebo. Coortes 2 e 3: 56 dias de lumacaftor (coorte 2: 200 mg, 400 mg ou 600 mg uma vez por dia, coorte 3: 400 mg a cada 12 horas) com ivacaftor 250 mg a cada 12 horas adicionado após 28 dias, ou 56 dias de placebo.	600 mg de lumacaftor uma vez por dia em combinação com 250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (LUM [600 mg/dia]–IVA), 400 mg de lumacaftor a cada 12 horas em combinação com 250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (LUM [400 mg cada 12 horas]–IVA), ou placebo correspondente a lumacaftor a cada 12 horas, em combinação com placebo correspondente a ivacaftor a cada 12 horas.	Lumacaftor 400 mg a cada 12 horas ou 600 mg/dia com ivacaftor 250 a cada 12 horas e placebo.
Desfechos	Variação na concentração de cloreto no suor durante o período de tratamento na população ITT e segurança (EAs e medidas laboratoriais).	Primário: Variação absoluta a partir do <i>baseline</i> em ppVEF1 na semana 24. Secundários:	Primário Variação absoluta em relação ao <i>baseline</i> do ppVEF1 na semana 24. Secundários

Autor, data	Boyle, 2014 (BOYLE et al., 2014)	Wainwright, 2015 (WAINWRIGHT et al., 2015)	Elborn 2017 (ELBORN et al., 2016)
		<p>Varição relativa a partir do <i>baseline</i> em ppVEF1, a variação absoluta do <i>baseline</i> na semana 24 no IMC, a variação absoluta a partir do <i>baseline</i> na semana 24 no escore do domínio respiratório do CFQ-R relatado pelo paciente, o percentual de pacientes com um aumento relativo a partir do <i>baseline</i> de 5% ou superior no ppVEF1, o número de exacerbações pulmonares até a semana 24 e segurança.</p>	<p>Varição relativa em relação ao <i>baseline</i> do ppVEF1 na semana 24, percentual dos pacientes com aumento de 5% em ppVEF1 em relação ao <i>baseline</i>, variação absoluta do IMC em relação ao <i>baseline</i>, variação absoluta no escore do domínio respiratório do CFQ-R na semana 24, segurança e tolerabilidade.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Coorte 1: lumacaftor 200 mg uma vez ao dia e ivacaftor 250 mg a cada 12 horas diminuiu a média da concentração de cloreto no suor por 9,1 mmol/L ($p<0,001$). Nas coortes, 2 e 3, esse desfecho não sofreu alterações durante o tratamento combinado em qualquer grupo. • A frequência e natureza dos EAs foram iguais nos grupos de tratamento e placebo durante o período de tratamento combinado. • Doze de 97 participantes tiveram sensação de aperto do tórax ou dispneia durante o tratamento com apenas lumacaftor. • Diminuição significativa na concentração de cloreto no suor nos grupos de tratamento entre o dia 1 e dia 56 (grupo 	<ul style="list-style-type: none"> • A diferença entre o tratamento ativo e placebo na melhoria absoluta média de ppVEF1 variou entre 2,6 e 4,0 pontos percentuais ($p<0,001$), uma diferença de tratamento relativa média de 4,3 para 6,7% ($p<0,001$). • Na análise agrupada, aproximadamente duas vezes mais pacientes nos grupos de lumacaftor-ivacaftor do que no grupo placebo tiveram uma melhora relativa no ppVEF1 de 5% ou superior (39 a 46% vs. 22%) e 10% ou superior (24 a 27% vs. 13%). • A razão da taxa de exacerbações pulmonares (lumacaftor-ivacaftor vs. placebo) variou de 0,57 a 0,72 ($p<0,001$ a $p=0,05$). Análises agrupadas mostraram que a taxa de exacerbações pulmonares foi 30 a 39% menor nos grupos de lumacaftor-ivacaftor do que no grupo placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Melhoras relativas do ppVEF foram observadas nos subgrupos com ppVEF < 70 e ppVEF \geq 70 e em ambos os grupos de tratamento quando comparados com o grupo administrado com placebo. • Variação absoluta em relação ao <i>baseline</i> no IMC foi estatisticamente significativa na maioria dos subgrupos; • Melhoras no escore do domínio respiratório do CFQ-R favoreceram o uso de lumacaftor/ivacaftor nos subgrupos com ppVEF1 \geq 40 em ambas doses de tratamento; • A incidência de alguns EAs pulmonares foi menor no grupo tratado com lumacaftor/ivacaftor do que no grupo

Autor, data	Boyle, 2014 (BOYLE et al., 2014)	Wainwright, 2015 (WAINWRIGHT et al., 2015)	Elborn 2017 (ELBORN et al., 2016)
	<p>de lumacaftor 400 mg uma vez por dia - 9,1 mmol/L, $p < 0,001$; grupo de lumacaftor 600 mg uma vez por dia -8,9 mmol/L, $p < 0,001$; grupo de lumacaftor 400 mg cada 12 horas -10,3 mmol/L, $p = 0,002$).</p> <ul style="list-style-type: none"> Na coorte 2, o grupo de lumacaftor 600 mg uma vez por dia melhorou significativamente o VEF1 (diferença em comparação com o grupo placebo: +5,6 pontos percentuais, $p = 0,013$). Na coorte 3, o VEF1 não se alterou significativamente se considerado todo o período do estudo comparado com o placebo (pontos percentuais de diferença +4,2, $p = 0,132$), mas se alterou durante o período de tratamento combinado (pontos percentuais de diferença +7,7, $p = 0,003$). <p>Os pacientes heterozigotos para a mutação F508del não tiveram uma melhoria significativa no VEF1.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incidência de EAs geralmente semelhante nos grupos lumacaftor-ivacaftor e placebo. Eventos com maior frequência nos grupos de lumacaftor-ivacaftor foram geralmente de natureza respiratória, como sensação de aperto no tórax e dispneia. EAs sérios relatados em 28,6% dos pacientes no grupo placebo e em 17,3 a 22,8% dos pacientes em grupos de lumacaftor-ivacaftor (dados agrupados). Exacerbação pulmonar infecciosa foi o evento adverso sério mais comum (ocorrendo em 24,1% dos pacientes no grupo placebo e em 13,0% nos grupos agrupados de lumacaftor-ivacaftor). 	<p>placebo em todos os subgrupos avaliados.</p> <ul style="list-style-type: none"> A proporção de pacientes que descontinuaram do tratamento devido a EAs foi pequena em todos os subgrupos;
Limitações	ND	ND	ND
Nível de evidência/Grau	2B/B	1B/A	2B/B

Autor, data	Boyle, 2014 (BOYLE et al., 2014)	Wainwright, 2015 (WAINWRIGHT et al., 2015)	Elborn 2017 (ELBORN et al., 2016)
de recomendação			

EC: ensaio clínico; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto), VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; EA: evento adverso; IMC: índice de massa corporal; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; IC: intervalo de confiança; ND: não disponível.

Tabela 16. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Konstan 2017 - Estudo PROGRESS (KONSTAN et al., 2017)	Milla 2017 (MILLA et al., 2017a) – Estudo 011	Ratjen 2017 (RATJEN et al., 2017) – Estudo 109	Jennings 2017 (JENNINGS et al., 2017)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos da América, Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Espanha, Irlanda, Itália, Holanda, França, Reino Unido, República Tcheca e Suécia.	Estados Unidos da América.	Estados Unidos da América, Alemanha, Austrália, Bélgica, Canadá, Dinamarca, França, Reino Unido e Suécia.	Estados Unidos da América.
Desenho	Estudo de extensão dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT. (WAINWRIGHT et al., 2015)	EC fase III, aberto.	EC fase III, randomizado.	Estudo observacional retrospectivo.
População	Pacientes ≥ 12 anos com fibrose cística homozigóticos para a mutação F508del.	Pacientes de 6 a 11 anos com fibrose cística homozigóticos para a mutação F508del.	Pacientes de 6 a 11 anos com fibrose cística homozigóticos para a mutação F508del.	Pacientes ≥ 12 anos com fibrose cística homozigóticos para a mutação F508del.

Autor, data	Konstan 2017 - Estudo PROGRESS (KONSTAN et al., 2017)	Milla 2017 (MILLA et al., 2017a) – Estudo 011	Ratjen 2017 (RATJEN et al., 2017) – Estudo 109	Jennings 2017 (JENNINGS et al., 2017)
Intervenção e comparadores	Lumacaftor 400 mg a cada 12 horas ou 600 mg/dia e ivacaftor 250 a cada 12 horas.	Lumacaftor 200 mg a cada 12 horas com ivacaftor 250 mg a cada 12 horas.	Lumacaftor 200 mg a cada 12 horas com ivacaftor 250 mg a cada 12 horas ou placebo.	Lumacaftor/Ivacaftor segundo dose aprovada pelo <i>Food and Drug Administration</i> .
Desfechos	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> Segurança a longo prazo da administração de lumacaftor/ivacaftor baseada nos EAs. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Variação absoluta e relativa em relação ao <i>baseline</i> de ppVEF1; Variação absoluta em relação ao <i>baseline</i> do IMC; Escore Z da idade por IMC (em < 20 anos); Escore do domínio respiratório do CFQ –R. 	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> Avaliação da eficácia de lumacaftor/ivacaftor. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Variação média absoluta em relação ao <i>baseline</i> no teste do suor no dia 15 e na semana 4; Variação absoluta em relação ao <i>baseline</i> no IMC, peso, altura e em seus escores Z na semana 24; Variação absoluta em relação ao <i>baseline</i> no escore do domínio respiratório do CFQ-R na semana 24; Variação absoluta no teste do suor da semana 24 a semana 26. 	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> Variação média ajustada do índice de <i>clearance</i> do pulmão (LCI_{2,5}) em relação ao <i>baseline</i> até a semana 24. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Variação média absoluta na concentração de íon cloreto presente no suor no dia 15 e na semana 4 em relação ao <i>baseline</i>; Variação absoluta do IMC em relação ao <i>baseline</i> na semana 24; Variação média absoluta no escore do domínio respiratório do CFQ-R na semana 24. 	Função pulmonar (mensurado pelo ppVEF1 e segurança).

Autor, data	Konstan 2017 - Estudo PROGRESS (KONSTAN et al., 2017)	Milla 2017 (MILLA et al., 2017a) – Estudo 011	Ratjen 2017 (RATJEN et al., 2017) – Estudo 109	Jennings 2017 (JENNINGS et al., 2017)
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • A maioria dos EAs relatados (em 71% dos pacientes) foram classificados com gravidade leve ou moderada; • Um total de 45% dos pacientes tratados com lumacaftor 400 mg, a cada 12 horas em conjunto com ivacaftor 250 mg a cada 12h apresentaram algum EA sério. • A variação absoluta do ppVEF1 encontrou-se acima dos valores adotados para pré-tratamento no baseline em pacientes que continuaram o tratamento (diferença nas médias dos MQs: 1,5; 0,2 a 2,9; p = 0,0254) e resultados similares foram encontrados na análise da semana 96; 	<ul style="list-style-type: none"> • Não foram observadas nenhuma mudança significativa no ppVEF durante o período de tratamento, porém no final foi notada uma queda no final do tratamento (alteração média do mínimo quadrado [MQ], - 3,2 pontos percentuais; 95% IC, de -0,48 a -1,6; p = 0,0003). • Observou-se uma melhora significativa em relação ao <i>baseline</i> da concentração de cloreto de sódio no suor (-24,8 mmol/L [IC 95%: - 29,1 a -20,5; p<0,0001]; • A melhora também foi observada no escore Z do IMC (+ 0,15 [IC 95%: 0,08 a 0,22]; p<0,0001); • No escore do domínio respiratório do CFQ-R também ocorreu uma melhora significativa (+ 5,4 	<ul style="list-style-type: none"> • Uma diferença significativa entre-grupos da média absoluta de melhora em relação ao <i>baseline</i> da LCl_{2,5} até a semana 24 (média do MQ: -1,01; 95% IC -1,27 a - 0,75; p < 0,0001) entre os pacientes do grupo lumacaftor/ivacaftor. • Uma diferença significativa em relação ao <i>baseline</i> da variação média absoluta da concentração de íons cloro foi notada entre os pacientes tratados e o grupo placebo (diferença entre grupos: -20,8; IC 95%: -23,4 a 18,2; p < 0,0001); • Apesar de ter sido apresentado um aumento do IMC em relação ao <i>baseline</i> em ambos os grupos e no escore Z por 	<ul style="list-style-type: none"> • 23 indivíduos (19,8%) com dor/desconforto torácico, 12 (10,3%) com dispneia, 10 (8,6%) com aumento de tosse/congestão. • Diarreia, náusea, diminuição do apetite e rash foram reportados em 5 (4,3%), 3 (2,6%), 2 (1,7%) e 2 (1,7%) indivíduos, respectivamente. • Um total de 20 (17,2%) pacientes descontinuaram o tratamento com lumacaftor/ivacaftor. • A variação média no ppVEF1 foi de 0,11% (variação: -39% a +20%; p=0,9).



Autor, data	Konstan 2017 - Estudo PROGRESS (KONSTAN et al., 2017)	Milla 2017 (MILLA et al., 2017a) – Estudo 011	Ratjen 2017 (RATJEN et al., 2017) – Estudo 109	Jennings 2017 (JENNINGS et al., 2017)
	<ul style="list-style-type: none"> As descontinuações do tratamento devido a EAs ocorreram em 38 (7%) dos 516 pacientes; A variação absoluta em relação ao <i>baseline</i> para o IMC apresentou um aumento correspondendo a média dos MQs de 0,69 (IC 95%: 0,56 a 0,81); Em relação ao domínio respiratório do CFQ-R na semana 72 foi observado um padrão similar da resposta inicial em ambos os grupos com melhora sustentada ao longo do estudo. 	<p>[IC 95%: 1,4 a 9,4]; p=0,0085).</p>	<p>idade nos pacientes tratados, não foram registradas diferenças significativas;</p> <ul style="list-style-type: none"> Foram notadas também melhoras no escore do domínio respiratório do CFQ-R, porém as diferenças não foram significativas. 	
Limitações	ND	<ul style="list-style-type: none"> O estudo não foi desenhado para ser capaz de detectar mudanças significativas nas medidas de espirometria (ppVEF1), uma vez que estas foram consideradas parâmetros de segurança; A capacidade em detectar alterações no ppVEF1 em 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Desenho do estudo: de centro único e observacional; obtenção de dados por <i>chart review</i> Variabilidade no momento de mensuração do VEF1 após o início do tratamento com lumacaftor/Ivacaftor.



Autor, data	Konstan 2017 - Estudo PROGRESS (KONSTAN et al., 2017)	Milla 2017 (MILLA et al., 2017a) – Estudo 011	Ratjen 2017 (RATJEN et al., 2017) – Estudo 109	Jennings 2017 (JENNINGS et al., 2017)
		pacientes com função pulmonar bem preservada, como os do estudo, é limitada. Sendo assim, o pequeno tamanho da amostra e a presença de doença pulmonar leve na população do estudo podem explicar a falta de um efeito significativo do tratamento no ppVEF1.		<ul style="list-style-type: none">• Pequeno tamanho amostral comparado aos ensaios clínicos de fase III. Vale ressaltar que ppVEF1 <40% foi critério de exclusão dos estudos clínicos.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	1B/A	2B/B

EC: ensaio clínico; ppVEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto), VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; EA: evento adverso; IMC: índice de massa corporal; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; MQ: mínimos quadrados; IC: intervalo de confiança; ND: não disponível.

5.6 Resultados da busca realizada (econômico)

1. Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, 40 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram um citação para leitura na íntegra, que foi posteriormente selecionada e incluída nesta revisão (Figura 10; Tabela 17).

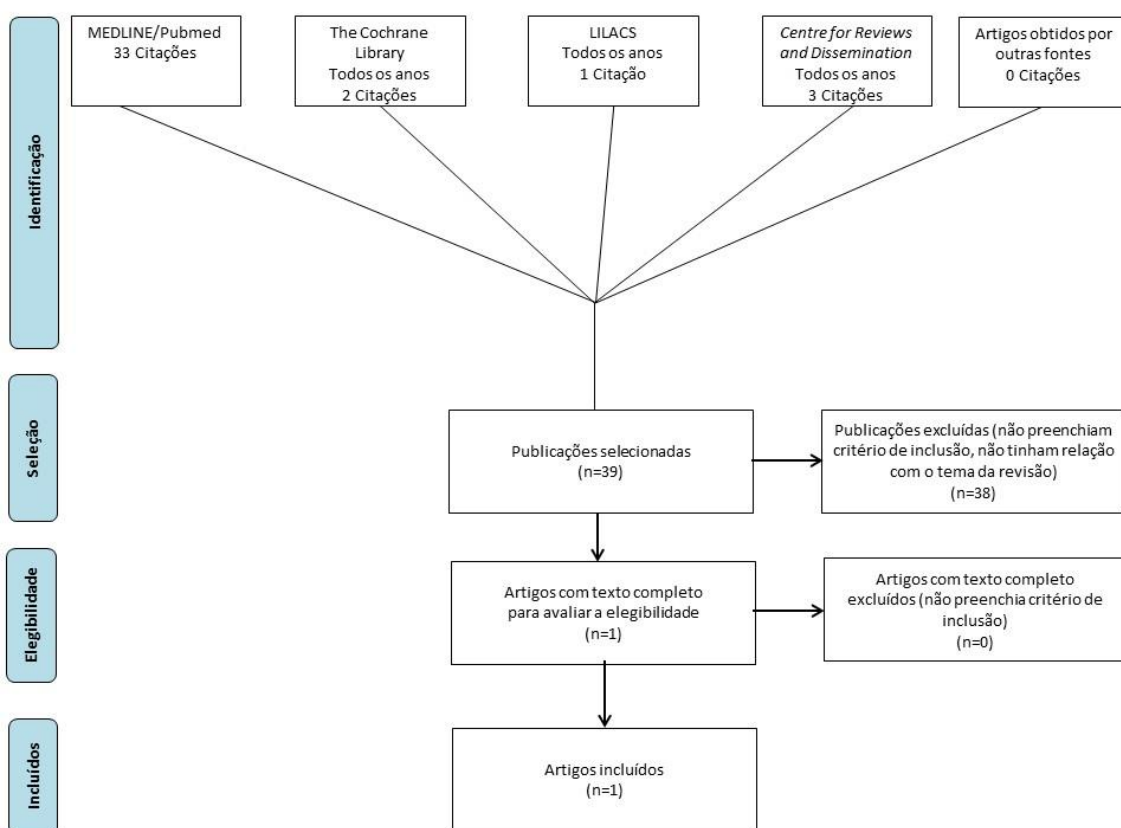


Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

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

Tabela 17. Estudo incluído para análise.

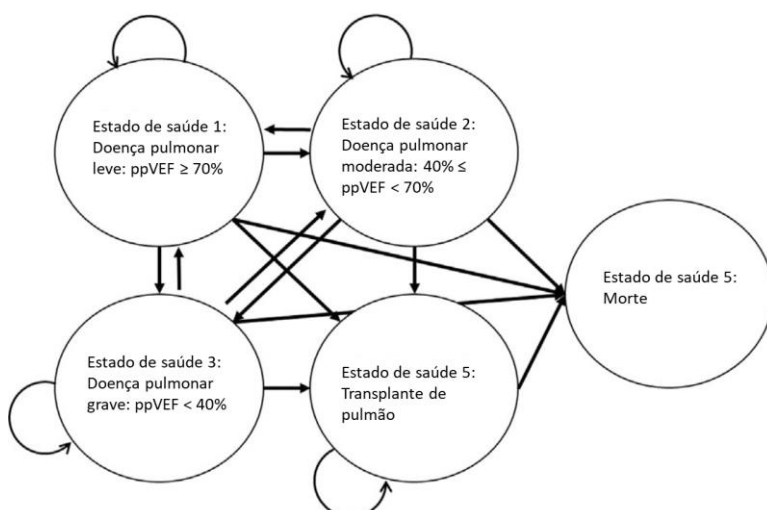
Autor	Publicação	Ano	Referência
Dilokthornsakul <i>et al.</i>	<i>Value in Health</i>	2017	(DILOKTHORNSAKUL; PATIDAR; CAMPBELL, 2017)

2. Descrição dos estudos selecionados

5.6.2.1 Dilokthornsakul 2017

Dilokthornsakul *et al.*, 2017 (DILOKTHORNSAKUL; PATIDAR; CAMPBELL, 2017), desenvolveram uma análise econômica com o objetivo de prever os resultados clínicos e o custo do tratamento *lifetime* com lumacaftor/ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para a mutação F508del, sob a perspectiva do pagador nos Estados Unidos.

Um modelo de Markov (ciclos de um ano e horizonte de tempo *lifetime*) foi adaptado e incluiu cinco estados de saúde (Figura 11). Foram utilizadas duas abordagens no modelo: tratamento usual e tratamento usual + lumacaftor 200 mg- ivacaftor 125 mg (dois comprimidos duas vezes ao dia). O tratamento usual incluiu enzimas pancreáticas, antibióticos intravenosos e alfa dornase. Os dados de entrada foram retirados da literatura.



ppVEF1: percentual previsto de volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Figura 11. Estados de saúde do modelo de Markov para avaliação de lumacaftor/ivacaftor.

Os desfechos primários estabelecidos foram a probabilidade da necessidade de um transplante de pulmão, expectativa de vida, anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e os custos *lifetime* (2016). Análises de sensibilidade univariada e probabilística também foram realizadas.

Na análise primária com desconto, comparado ao cuidado usual, a adição de lumacaftor/ivacaftor foi associado a um aumento nos anos de vida (2,91; intervalo de credibilidade [ICr] 95%: 2,55 a 3,56), QALYs (2,42; ICr 95%: 2,10 a 2,98) e um custo incremental *lifetime* (US\$ 2.632.249; ICr 95%: US\$ 1.094.846 a US\$ 3.628.261). Os resultados foram consistentes com a análise sem desconto.

A análise de sensibilidade univariada indicou que a expectativa de vida e os QALYs podem ser afetados pelas incertezas dos dados de entrada do modelo, especificamente a média do ppVEF1 para FC moderada e grave, premissas de eficácia de lumacaftor/ivacaftor, taxa de mortalidade associada a FC moderada e utilidade para FC leve.

Em conclusão, a utilização do tratamento com lumacaftor/ivacaftor levou a um aumento nos anos de vida e no QALY em pacientes com FC homozigotos para a mutação F508del, apesar do maior custo.

5.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas provenientes de mídias não recomendadas pelas 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) Tais estudos são considerados como fonte de informação adicional.

1. Habib 2018

Habib *et al.*, 2018 (HABIB *et al.*, 2018) conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de examinar a eficácia clínica e a segurança das terapias direcionadas a CFTR em pacientes com FC.

Realizaram-se buscas nas bases de dados Medline, EMBASE, *The Cochrane Library* e outras, visando selecionar ensaios clínicos de grupos paralelos, controlados por placebo, de fase II ou III, que investigassem terapia de substituição do gene e moduladores de CFTR entre janeiro de 2005 e junho de 2017. O desfecho primário de interesse foi o ppVEF1. Os desfechos secundários consistiram nas exacerbações pulmonares, hospitalizações, parâmetros nutricionais, sintomas respiratórios, resultados de concentração de cloreto no suor e EAs.

Quatorze ensaios clínicos randomizados foram considerados elegíveis. Melhorias no ppVEF1 favorecendo o tratamento *versus* placebo foram observados para lumacaftor/ivacaftor em pacientes homocigotos para a mutação F508del (diferença média absoluta ponderada: 3,2; IC 95%: 2,6 a 3,9); e para ivacaftor em monoterapia no caso de pacientes com mutação G551D (diferença média absoluta ponderada: 10,6; IC 95%: 9,3 a 11,9). Não foram observadas melhoras estatisticamente significativas no ppVEF1 para ivacaftor em pacientes homocigotos para mutação F508del ou com mutação R117H; para lumacaftor/ivacaftor em pacientes heterocigotos para a mutação F508del; para atalureno em pacientes com mutação *nonsense*; ou para a terapia do gene lipossomal (pGM169/GL67A) em pacientes com qualquer genótipo.

A maioria das terapias direcionadas a CFTR foram consideradas seguras, exceto a monoterapia com lumacaftor (aumentou o risco de EAs respiratórios) e atalureno (aumentou o risco de lesão renal aguda). Os autores concluíram que a monoterapia de ivacaftor para pacientes com mutação G551D e lumacaftor/ivacaftor para pacientes homocigotos resultam em melhoras significativas no ppVEF1 e de outros desfechos clínicos importantes, comparado ao placebo.

2. Chilvers 2019 – Estudo 110

Chilvers 2019 et al. (CHILVERS et al., 2019) conduziram um estudo para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do lumacaftor/ivacaftor em pacientes homocigotos para a mutação F508del-CFTR e com 6 a 11 anos de idade ao iniciar o tratamento com lumacaftor/ivacaftor. Os pacientes pediátricos que concluíram os estudos de Fase 3 de lumacaftor/ivacaftor, Estudo 011B (Milla 2017) (MILLA et al., 2017a) (descrito na seção 5.5.2.5) ou Estudo 109 (Ratjen 2017) (RATJEN et al., 2017) (descrito na seção 5.5.2.6), foram elegíveis para se inscrever neste estudo (Estudo 110 (CHILVERS et al., 2019)), um estudo de extensão de fase aberta de 96 semanas, fase 3.

Dos 262 pacientes que concluíram o Estudo 011B ou 109, 239 pacientes foram incluídos no estudo de extensão 110 e receberam pelo menos uma dose de lumacaftor/ivacaftor. Dentre esses 239 pacientes, 143 continuaram o tratamento com lumacaftor/ivacaftor do “estudo raiz” (estudo 011B [n = 49] ou estudo 109 [n = 94]) e 96 mudaram o tratamento para lumacaftor/ivacaftor a partir de placebo (todos do estudo 109), as características iniciais dos pacientes são apresentadas na Tabela 18. Dos 239 pacientes inscritos e que receberam pelo menos uma dose de lumacaftor/ivacaftor, 215 (90,0%) completaram 96 semanas de tratamento. Nove pacientes (3,8%) interromperam o estudo devido a EAs e 15 (6,3%) interromperam por motivos não relacionados a efeitos adversos.

Lumacaftor/ivacaftor foi geralmente seguro e bem tolerado por 96 semanas de tratamento (até a 120 semanas para pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos raiz). Os resultados de segurança após o tratamento prolongado com lumacaftor/ivacaftor foram geralmente consistentes com a doença subjacente da FC e com o perfil de segurança estabelecido do tratamento com lumacaftor/ivacaftor; nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada. A maioria dos pacientes apresentava EAs considerados leves ou moderados em gravidade e considerados não relacionados ou improváveis relacionados ao medicamento do estudo. Todos os eventos adversos respiratórios foram de gravidade leve ou moderada. No geral, os resultados foram semelhantes aos observados no Estudo 109/011B (RATJEN et al., 2017)(MILLA et al., 2017a); as taxas ajustadas à exposição dos EAs foram geralmente semelhantes ou inferiores no estudo de extensão do que nos estudos raiz.

Para indivíduos que receberam lumacaftor/ivacaftor no Estudo 109/011B, as rápidas melhorias (ou seja, diminuições) em $LCI_{2.5}$ observadas no estudo raiz foram mantidas durante até 120 semanas de tratamento no Estudo 110. Pacientes que fizeram a transição para lumacaftor/ivacaftor a partir de placebo demonstraram melhorias de $LCI_{2.5}$ de magnitude semelhante após o início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor (Figura 12). Os efeitos do tratamento de lumacaftor/ivacaftor em outros parâmetros de eficácia, incluindo cloreto de suor, IMC e domínio respiratório CFQ-R, observados no estudo raiz, foram geralmente mantidos por até 120 semanas de tratamento (Tabela 19).

Em contraste com o declínio bem estabelecido da função pulmonar observado em pacientes pediátricos com FC entre 6 e 11 anos (“G. Sawicki, M. Konstan, E. McKone e et. al., ‘Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene

Mutation.,' American Thoracic Society International Conference, pp. May 19-24, Washington, DC, USA., 2017.", [s.d.]; KONSTAN et al., 2007; WAGENER et al., 2018), o ppVEF1 para pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor no estudo 110 permaneceu estável ou aumentado. Após 120 semanas de tratamento, a mudança absoluta média da linha de base do estudo raiz em ppVEF1 para aqueles que continuaram com lumacaftor/ivacaftor foi de 3,1 pontos percentuais; para indivíduos virgens de lumacaftor/ivacaftor que fizeram a transição para lumacaftor/ivacaftor a partir de placebo no Estudo 109, o ppVEF1 foi estável ao longo do Estudo 110 (Tabela 19).

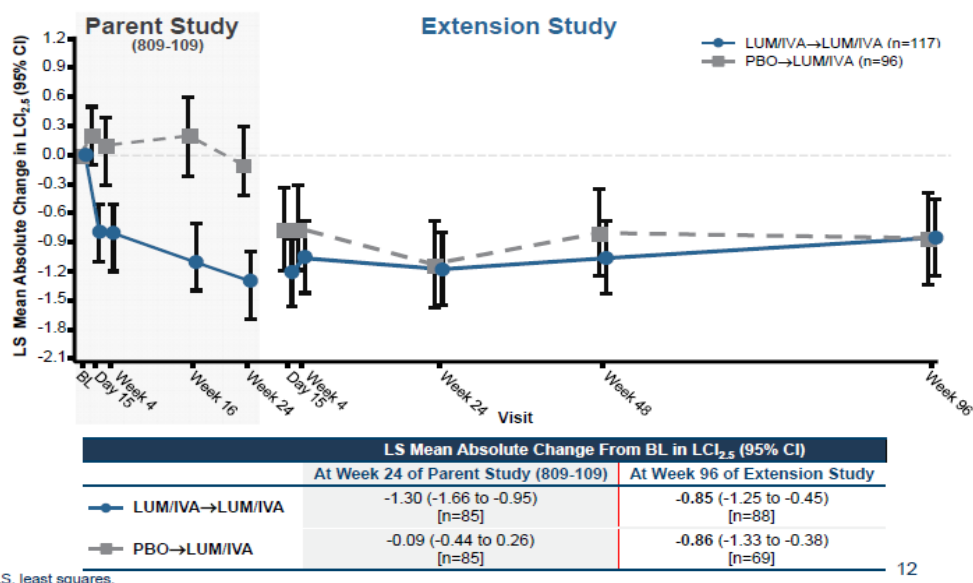
Tabela 18. Características dos pacientes no *baseline*

	Placebo transferido para LUM/IVA (n = 96)	LUM/IVA contínuo (n = 143)	Total (N=239)
Masculino, n (%)	40 (41.7)	60 (42.0)	100 (41.8)
Idade, média (DP), anos	9.0 (1.5)	8.9 (1.6)	8.9 (1.6)
Caucasianos, n (%)	92 (95.8)	140 (97.9)	232 (97.1)
IMC, média (DP), kg/m²	16.58 (2.0)	16.56 (1.8)	16.57 (1.9)
Escore z de IMC, média (DP)	-0.16 (0.9)	-0.09 (0.9)	-0.12 (0.9)
SwCl, média (DP), mmol/L	103.4 (10.0)	103.6 (10.7)	103.5 (10.4)
ppVEF1, média (DP), pontos percentuais	90.7 (10.7)	89.3 (13.7)	89.9 (12.5)
LCI2.5, média (DP)^a	10.2 (2.2) (N=96)	10.2 (2.4) (N=117)	10.2 (2.3) (N=213)

Abreviações: ppVEF1, percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; SwCl, cloreto de suor; LCI2.5, índice de depuração pulmonar (rotatividade necessária para reduzir a concentração de gás marcador para 2,5% de sua concentração inicial); IMC, índice de massa corporal

a Para LCI, as porcentagens foram calculadas a partir do sub-estudo LCI de pacientes com dados disponíveis no *baseline*.

Fonte: Chilvers 2019 et al. (CHILVERS et al., 2019)



LS, least squares.

12

Fonte: Chilvers 2019 et al. (CHILVERS et al., 2019)

Figura 12. Mudança absoluta do *baseline* do Estudo 109/011B em LCI_{2.5} durante o Estudo 110

Tabela 19. Mudança absoluta entre a *baseline* do estudo raiz e a Semana 96 do Estudo de Extensão, média MQ (IC95%)

	Placebo transferido para LUM/IVA ^a (n = 96)	LUM/IVA contínuo ^a (n = 143)
LCI _{5.0}	-0,31 (-0,49 a -0,13) ^b	-0,21 (-0,36 a -0,06) ^b
ppVEF1, pontos percentuais	0,0 (-2,7 a 2,7)	3,1 (1,0-5,1)
Variação relativa em ppVEF1%	0,5 (-2,9 a 4,0)	4,9 (2,2-7,5)
Escore z de IMC para idade	0,31 (0,19-0,42)	0,17 (0,08-0,26)
Peso, kg	11,0 (10,1-11,8)	10,3 (9,6-11,0)
Escore z de peso por idade	0,24 (0,14-0,34)	0,12 (0,04-0,20)
Altura, cm	13,5 (12,8-14,1)	13,4 (12,9-14,0)
Escore z de altura para idade	0,02 (-0,07 a 0,11)	-0,01 (-0,08 a 0,07)
Domínio de satisfação global do TSQM, pontos	3,9 (-0,6 a 8,5)	5,1 (1,7-8,4)

Abreviações: ppVEF1, percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; SwCl, cloreto de suor; LCI_{5.0}, índice de depuração pulmonar (rotatividade necessária para reduzir a concentração de gás marcador para 5,0% da sua concentração inicial); IMC, índice de massa corporal; TSQM, Questionário de Satisfação do Tratamento para Medicação.

a Calculado a partir dos pacientes com dados disponíveis nos dois momentos. b Os pacientes avaliados para LCI (isto é, conjunto de LCI) incluíram 96 pacientes no Placebo transferidos para a coorte LUM/IVA e 117 pacientes na coorte LUM/IVA contínuo. Fonte: Chilvers 2019 et al. (CHILVERS et al., 2019)

3. Knox 2019

O perfil bem estabelecido de eficácia e segurança do Orkambi® é reforçado por dados do mundo real que demonstram melhorias nos resultados clínicos entre pacientes com FC homozigotos para a mutação F508del-CFTR (KNOX et al., 2019). O estudo observacional de segurança pós-autorização de longo prazo Orkambi® (PASS) é um estudo contínuo de cinco anos que utiliza dados do mundo real coletados por registros nacionais de pacientes com FC nos EUA, Reino Unido, Irlanda e França para avaliar a segurança a longo prazo, frequência dos resultados da gravidez, utilização de medicamentos e progressão da doença em pacientes homozigotos para a mutação F508del-CFTR. As duas primeiras análises interinas concluídas do PASS forneceram evidências precoces do efeito do Orkambi® em resultados clinicamente importantes em pacientes com FC com idade ≥ 6 anos em comparação com pacientes comparadores não tratados.

A coorte de segurança Orkambi® da segunda análise interina do PASS incluiu 6.664 pacientes homozigotos para a mutação F508del-CFTR e com idade ≥ 6 anos no Registro dos EUA; a duração média da exposição ao Orkambi® foi de 1,6 anos. A coorte de segurança do comparador dos EUA incluiu 4.867 pacientes não tratados fenotipicamente semelhantes (F508del/função mínima). O estudo relatou um risco 65% menor de morte na coorte de segurança Orkambi®, em comparação com os pacientes não tratados na coorte de segurança do comparador (risco relativo 0,35; IC95% 0,23, 0,53). Os pacientes tratados com Orkambi® também apresentaram um risco estatisticamente significativo menor de transplante de órgão (qualquer) (risco relativo 0,42; IC 95% 0,28, 0,61). O risco de exacerbações pulmonares foi numericamente menor na coorte de segurança Orkambi® do que na coorte comparadora (43,5% vs 45,1%), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. O risco de hospitalizações (por qualquer causa) foi significativamente e estatisticamente menor na coorte de segurança Orkambi® do que na coorte comparadora (risco relativo 0,92; IC95% 0,88, 0,96) (Tabela 20).

Tabela 20. Análise dos desfechos de segurança

Resultados de segurança	Coorte LUM/IVA (N=6.664)	Coorte comparadora (N=4.867)	Risco relativo (IC 95%)
Morte	0.5%	1.5%	0.35 (0.23-0.53)

Transplante de órgão	0.6%	1.4%	0.42 (0.28-0.61)
Hospitalização (qualquer razão)	42.7%	46.4%	0.92 (0.88-0.96)
Exacerbação pulmonar	43.5%	45.1%	0.96 (0.93-1.00)
Complicação^a	91.6%	91.6%	1.00 (0.99-1.01)

^a Complicações, conforme definido pela US CFFPR, são um endpoint composto que inclui várias complicações crônicas e agudas relacionadas à FC.

As coortes de Orkambi® e comparadora incluíram todos os pacientes da coorte de progressão da doença dos anos anteriores, com exclusão dos que morreram, fizeram um transplante de pulmão ou perderam o acompanhamento. Após as exclusões, houve 4.821 pacientes na coorte de progressão da doença Orkambi® e 3.759 pacientes na coorte comparadora de progressão da doença da segunda análise interina. A média de ppVEF1 na coorte de progressão da doença Orkambi® diminuiu de 76,3 no ano de referência (2014) para 73,1 em 2017. Na coorte comparativa de progressão da doença, a média de ppVEF1 diminuiu de 77,3 em 2014 para 72,9 em 2017. As análises indicam que em pacientes tratados com o Orkambi® houve um menor declínio da função pulmonar entre 2014 e 2017 do que na coorte comparadora não tratada: 3,6 (IC95%: -3,9, -3,3) vs. 5,6 (IC95%: -5,9, -5,2) ponto percentual, respectivamente. A coorte de progressão da doença Orkambi® também demonstrou pequenas melhorias nos parâmetros de crescimento, especificamente o IMC em pacientes adultos (≥ 18 anos) e o percentil de IMC em pacientes pediátricos (<18 anos), em comparação com a coorte não tratada.

Uma preocupação geral em qualquer estudo observacional é o potencial de confusão. Esse potencial foi minimizado através da identificação de uma coorte comparadora apropriada com gravidade semelhante da doença, características fenotípicas e características basais para idade e função pulmonar. No entanto, como a coorte comparadora escolhida consistia de pacientes com genótipo diferente, a possibilidade de confusão residual não pode ser totalmente excluída. Dados ausentes podem introduzir classificação incorreta de exposição e resultados em estudos observacionais. No entanto, o grau de falta de dados nesta análise foi muito baixo (por exemplo, apenas 1,9% dos pacientes da coorte de segurança Orkambi® tiveram medidas de função pulmonar ausentes ou desconhecidas em 2017). Além disso, a coorte de Segurança Orkambi® pode incluir alguns eventos de pré-tratamento (eventos que ocorreram no ano analisado antes do início do Orkambi®) que podem superestimar o risco de resultados do estudo em tratamento.

As datas precisas de início do tratamento e da ocorrência do evento não estavam disponíveis nos registros, portanto, algum grau de exposição e classificação incorreta dos resultados não podem ser excluídos. Outras limitações gerais à pesquisa observacional, como a falta de avaliações padronizadas e visitas regulares, também se aplicam.

6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Orkambi® foi aprovado pela ANVISA/MS, em 23 de julho de 2018, sob o número de registro 138230001 (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2018), para o tratamento de pacientes com FC com idade ≥ 6 anos e homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*. (ORAL, 2018)

Nos Estados Unidos, o FDA aprovou o Orkambi® para o tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 2 anos e homozigotos à mutação F508del no gene *CFTR*. Caso o genótipo do paciente seja desconhecido, é necessário realizar um teste de mutação de CF aprovado pelo FDA para detectar a presença da mutação F508del nos dois alelos do gene *CFTR*. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2015)

Na Europa, o EMA recomendou o Orkambi® para o tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 2 anos e homozigotos à mutação F508del no gene *CFTR*. (EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), [s.d.]

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que investigassem o Orkambi® nas seguintes bases:

- *Therapeutic Goods Administration* (Austrália): Orkambi® é recomendado para o tratamento de pacientes com FC ≥ 2 anos e homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*. (AUSTRALIAN GOVERNMENT. DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING. THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION (TGA), [s.d.]
- *Haute Autorité de Santé* (França): Recomenda-se o uso de Orkambi® para o tratamento de pacientes com FC ≥ 6 anos e homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*. (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS), [s.d.]
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá): Recomenda o uso do Orkambi® para o tratamento de pacientes com FC com idade ≥ 2 anos e homozigotos à mutação F508del no gene *CFTR*. (HEALTH CANADA, 2018)

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CUSTO-EFETIVIDADE

7.1 Objetivo

Realizar uma análise econômica para avaliar a relação custo-efetividade do Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) em combinação com o tratamento padrão comparado ao tratamento padrão sozinho para o tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 6 anos homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

7.2 População-alvo

Pacientes a partir de 6 anos de idade com FC homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR em tratamento no Brasil.

7.3 Horizonte da análise

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

7.4 Perspectiva

Essa análise econômica é realizada da perspectiva do Sistema de Saúde Pública, que inclui custos médicos diretos, como medicamentos, procedimentos, exames laboratoriais e tratamentos para eventos adversos. A perspectiva sobre os resultados são efeitos diretos à saúde dos pacientes. No entanto, 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 subestima o valor do Orkambi® para os pacientes e suas famílias.

7.5 Comparadores

A intervenção adotada no modelo Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) + tratamento padrão. 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. Assim, somente o tratamento padrão foi definido como o comparador para a análise atual. O objetivo do tratamento padrão é minimizar a sintomatologia da doença; O tratamento padrão pode 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

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme recomendação das 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 terapias ao longo da vida que proporcionam benefícios no futuro. Como o Orkambi® é utilizado ao longo da vida do 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 Tecnologia em Saúde, incluindo o *Netherlands' National Health Care Institute* (ZORGINSTITUUT NEDERLAND, 2016) e o *UK HM Treasury* (HM TREASURY, 2018), ambos que apoiam uma menor taxa de desconto para desfechos de saúde.

7.7 Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- Mediana da sobrevida prevista
- Média de anos de vida
- Anos médios de vida ajustados à 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
- Número médio de exacerbações pulmonares
- Taxa anual de exacerbações pulmonares

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custo com os medicamentos, custo com exames e procedimentos de acompanhamento do paciente no ambiente ambulatorial ou hospitalar, e custo com as exacerbações. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise.

7.8 Estrutura do modelo

Um modelo de custo-efetividade foi desenvolvido para comparar os custos médicos diretos e os resultados de saúde derivados do tratamento de pacientes com idade ≥ 6 anos com FC homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR utilizando Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) mais o tratamento padrão versus tratamento padrão sozinho.

Um modelo de simulação individual (ou seja, micro-simulação) foi desenvolvido no Microsoft Excel®. A estrutura de microssimulação 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 *baseline* 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 de *baseline* do paciente.

As previsões de sobrevivência são baseadas no modelo de risco proporcional de Cox (CPH) desenvolvido por Liou et al. (2001) (LIU et al., 2001) utilizando dados do Registro de Pacientes da Fundação de Fibrose Cística dos Estados Unidos (US CFFPR). Esse modelo vincula a sobrevivência a nove fatores de risco para pacientes com FC: idade, sexo, ppVEF1, número de exacerbações pulmonares (EPx) por ano, infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] e *Burkholderia cepacia* [*B. cepacia*]), diabetes relacionada a FC, escore z de peso e 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 Orkambi® + 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 (exacerbações pulmonares), já que Orkambi® demonstrou ter um efeito positivo nestes três fatores de risco nos estudos clínicos trials (KONSTAN et al., 2017; RATJEN et al., 2017; WAINWRIGHT et al., 2015). 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 pontos de tempos discretos no modelo conhecido como ciclos. A duração dos ciclos no modelo é de 4 semanas nos dois primeiros anos da simulação, a fim de capturar os resultados de curto prazo observados nos ensaios clínicos relevantes do Orkambi®. A duração do ciclo de um ano é usada posteriormente, para minimizar o tempo de execução do modelo de microssimulação.

Para cada paciente simulado, os seguintes parâmetros são atualizados a cada ciclo: idade, ppVEF1, escore z de peso para idade, ocorrências de EPx, elegibilidade e ocorrência de transplante de pulmão, desenvolvimento de diabetes, ocorrência de EAs e interrupção do tratamento. A probabilidade de morte, que depende de alguns desses parâmetros, é

95

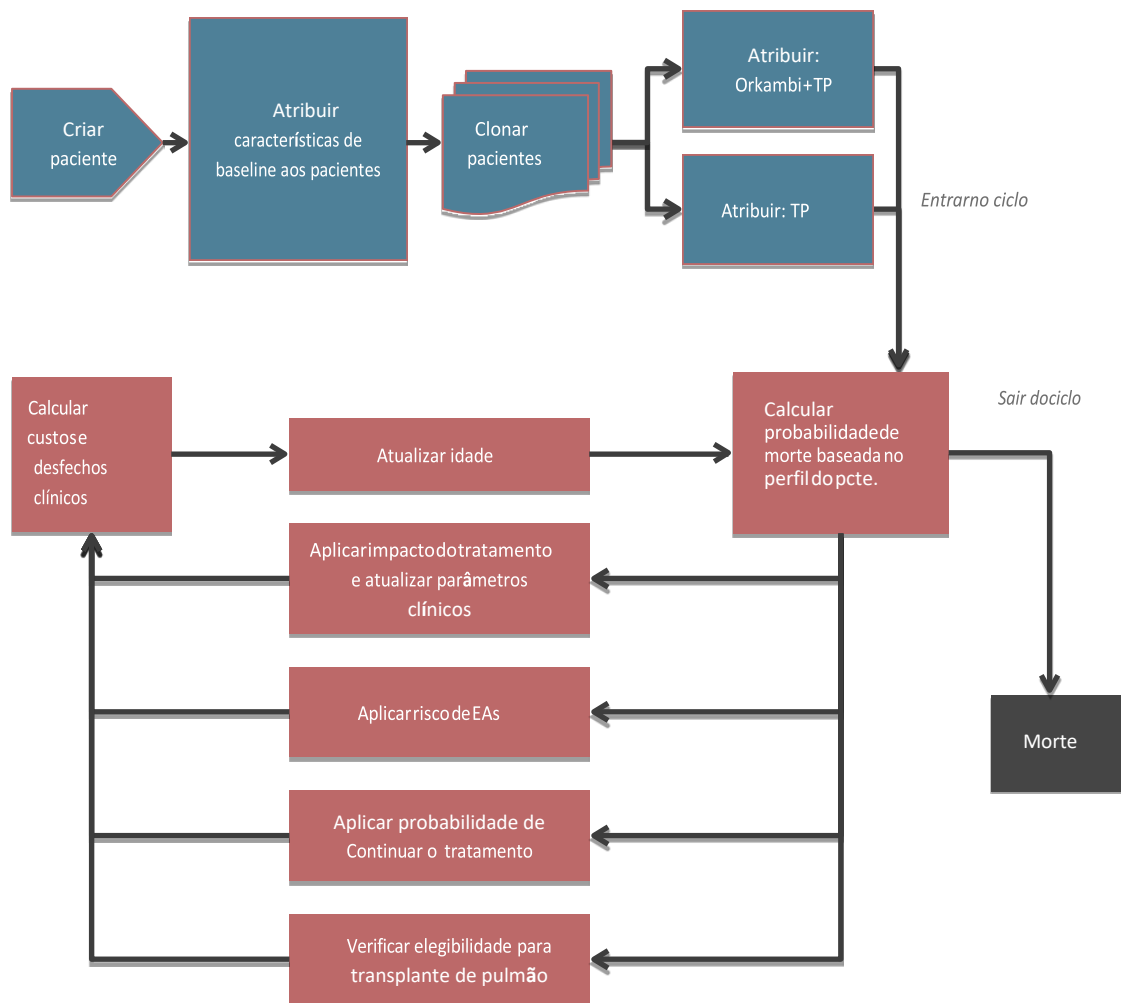
consequentemente atualizada a cada ciclo, levando em consideração a jornada do paciente até esse ponto. Custos e utilidades são aplicados a cada ciclo de modelo com base nas características do paciente.

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 Orkambi® + tratamento padrão e para tratamento padrão apenas, bem como os respectivos resultados incrementais, como a Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI).

A Abreviações: EA, evento adverso; TP, tratamento padrão

Figura 13. Estrutura do modelo de micro simulação

apresenta o desenho do modelo do modelo de microssimulação.



Abreviações: EA, evento adverso; TP, tratamento padrão

Figura 13. 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 no *baseline* 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 dados individuais de 1.407 pacientes com mais de 6 anos de idade que participaram de 4 estudos clínicos de Fase III: Estudo 011B, (MILLA et al., 2017a) Estudo 109, (RATJEN et al., 2017) Studies TRAFFIC and TRANSPORT (T/T). (WAINWRIGHT et al., 2015)

A Tabela 21 apresenta o resumo das características de *baseline* dos 1.407 pacientes e que servem de base para as coortes simuladas no modelo de custo-efetividade.

Tabela 21. Características dos pacientes simulados, dos ensaios clínicos Orkambi®

Parâmetro	População derivada de ensaios clínicos (N = 1.407)
Idade média	21,99
ppVEF1	67,21%
% de homens	48,9%
z-score de peso-para-idade	-0,35

A taxa de EPx ocorrida no ano anterior ao *baseline*, necessária como *input* para estimar o risco de mortalidade, foi predita em função do ppVEF1 e da idade, usando a relação derivada de Whiting et al. (WHITING et al., 2014) dos dados do US CFFPR publicados por Goss et al. (GOSS; BURNS, 2007) Foi suposto que todos os pacientes eram insuficientes no pâncreas no *baseline*, uma vez que a maioria dos pacientes homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR apresenta insuficiência pancreática no começo da infância (MCKONE; GOSS; AITKEN, 2006). Para características adicionais necessárias para calcular o risco de mortalidade no *baseline* (ou seja, diabetes relacionado à FC e status de infecção respiratória), os valores basais foram atribuídos para refletir a prevalência no relatório do Registro Brasileiro de CF 2016. O status de *baseline* 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*)

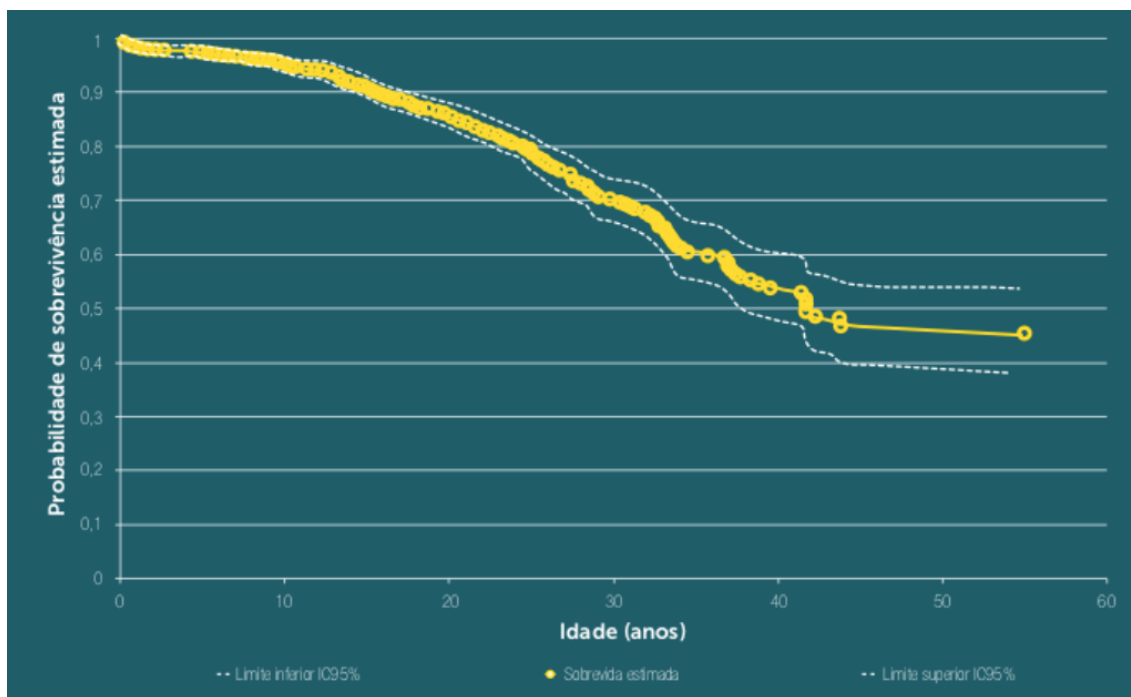
1. Mortalidade

A projeção da curva de sobrevida de cada paciente gerada pelo modelo é baseada na combinação de dois fatores: Curva de sobrevida global da população com FC no Brasil (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a) e modelo CPH publicado por Liou et al. (2001, 2015) (LIOU et al., 2001) que estabelece a relação entre a probabilidade de sobrevida em 5 anos de pacientes com FC e os nove fatores de risco já apresentados: idade, gênero, ppVEF1, número anual de EPx, infecções por *S. aureus*, infecções por *B. cepacia*, diabetes, z-score de peso-para-idade e suficiência pancreática. Esta metodologia permite incorporar o impacto destas diferentes características individuais, que podem ou não variar ao longo do tempo, na sobrevida prevista.

Derivação da Função de Sobrevida para pacientes com FC

Dados completos de sobrevivência não estão disponíveis no relatório mais recente do Registro Brasileiro de FC, pois muitos dos pacientes que estão sendo acompanhados ainda estão vivos no final do período de estudo (ou seja, censurados). Portanto, para derivar uma curva de referência que fornece 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 em pacientes com FC.

A curva de Kaplan-Meier publicada no registro brasileiro de 2016 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 14). 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)



Fonte: Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2016 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a)
 Abreviaturas: KM = Kaplan–Meier

Figura 14. 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 considerada a melhor adequação paramétrica aos dados do Registro Brasileiro, produzindo uma curva de sobrevida visualmente credível com uma sobrevida mediana realista (41,66 anos). Os parâmetros da função de sobrevivência Gompertz usados no modelo de custo-efetividade estão descritos na

Tabela 22; A Figura 15 mostra a respectiva função.

Tabela 22. Parâmetros da distribuição Gompertz utilizada para as projeções de sobrevida - baseado na população do Registro Brasileiro (todos os genótipos)

Parâmetro	Valor
λ	41,66
γ	0,0513

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

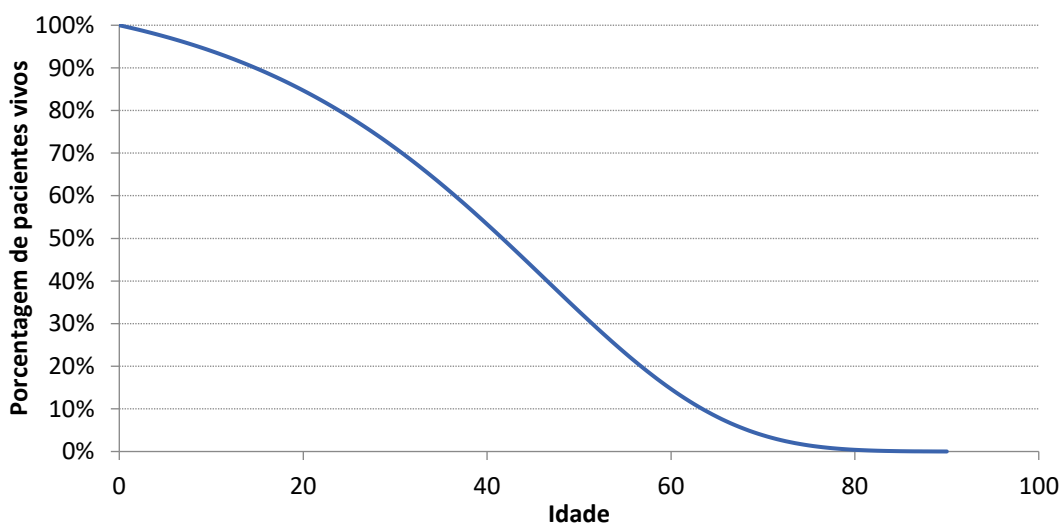


Figura 15. Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz - com base na população REBRAFC.

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, ppVEF1, 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, valores médios de cada característica no *baseline*) são usados para fazer o ajuste da curva de sobrevivência do Registro

Brasileiro para um paciente individual no *baseline* do modelo. Os valores de referência utilizados na equação do CPH foram derivados do relatório do Registro Brasileiro de FC de 2016 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016a), sempre que possível. As covariáveis incluídas no modelo de Liou et al., bem como os respectivos coeficientes e valores de referência, estão descritos na Tabela 23.

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. A regressão logística atualizada utilizou dados de 1993-2010 do US CFFPR e permitiu concluir que, embora houvessem algumas alterações mínimas nos coeficientes, os fatores preditivos da mortalidade em pacientes com FC mantiveram-se estáveis. Neste contexto, considerou-se viável a utilização do modelo CPH publicado em 2001 nas simulações do modelo. Vale ressaltar que, embora o modelo CPH de Liou et al. (2001) (LIOU et al., 2001) tenha sido estimado com base numa 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 homozigoto *F508del* na mortalidade é mediado pelas características fenotípicas identificadas como preditores significativos.

Tabela 23. 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
Gênero (masculino = 0)	0,150	0,074	52,0%
Z-score peso-para-idade	-0,280	0,041	-0,65
Suficiência pancreática (sim= 1)	-0,140	0,23	20,6%
Diabetes mellitus (sim = 1)	0,440	0,098	4,1%
<i>S. aureus</i> (sim = 1)	-0,250	0,09	7,0%
<i>B. cepacia</i> (sim = 1)	1,410	0,19	8,0%
Número anual de EPx (máximo cinco)	0,350	0,024	1,7

EPx × <i>B. cepacia</i>	-0.280	0.063	0,136
--------------------------------	--------	-------	-------

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

Abreviaturas: CPH = Cox proportional hazards; SE = erro-padrão; ppVEF1 = percent-predicted forced expiratory volume in one second; *S. aureus* = *Staphylococcus aureus*; *B. cepacia* = *Burkholderia cepacian*; EPx = exacerbações pulmonares

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

Na análise de Liou *et al.* 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 23) 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 β_j é o coeficiente do modelo de CPH para o fator de risco j tal como reportado por Liou *et al.*, x_j é o valor de *baseline* 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 de baseline do paciente individual. Este *hazard* médio condicional à idade é calculado como

$$h_{\bar{x}_0} = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$$

onde λ e γ 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 23) 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 pelos valores específicos do indivíduo no início do ciclo anterior, para se obter o *hazard* 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 do 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.

Estimativa da Sobrevivência Global

A sobrevivência global é calculada contando o número de pessoas de idade i em risco de morte (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 sobrevivência é calculada utilizando a fórmula *product-limit* de KM:

$$S(t) = S(t - 1) \times \left(1 - \left(\frac{n \text{ de mortes } (t - 1, t)}{n \text{ em risco } (t - 1, t)}\right)\right)$$

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 (Orkambi® + tratamento padrão e tratamento padrão apenas).

2. Progressão da doença e efeito do tratamento

As características clínicas dos pacientes com impacto na probabilidade de morte são atualizadas no início de cada ciclo. Adicionalmente, a ocorrência de eventos relevantes como EAs, descontinuação de tratamento com Orkambi® e transplante de pulmão são também avaliadas a cada ciclo. A seguir temos uma descrição detalhadas 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 e não são impactadas pelo tratamento. Idade e diabetes são variáveis atualizadas a cada ciclo e que evoluem de forma independente do tratamento que o indivíduo está sujeito. A ppVEF1, 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 de incidência de diabetes para pacientes com FC no Brasil, foram utilizados dados do registro do Reino Unido de FC relativos aos anos de 1996-2005, tal como reportados por Adlet et al. (2008). (ADLER et al., 2008) Este foi um estudo longitudinal, onde participaram 50 clínicas de FC, que seguiu 8.029 pacientes com idades entre 0-64 anos, dos quais 526 desenvolveram diabetes durante um total de 15.010 pessoas-ano de seguimento. A incidência, por faixa etária e gênero, reportada nesse estudo e assumida no modelo de custo-efetividade encontra-se descrita na Tabela 24.

Tabela 24. 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) (ADLER et al., 2008); Abreviaturas: FC = fibrose cística

ppVEF1

Com base nos resultados dos ensaios clínicos, assume-se que Orkambi® tem dois impactos na ppVEF1, sendo ambos incluídos no modelo: 1. Aumento agudo de ppVEF1 imediatamente após início do tratamento e 2. Diminuição da taxa de declínio da função respiratória no longo prazo (até à morte).

1. Aumento na ppVEF1 no curto prazo

Considera-se que os pacientes que iniciam Orkambi® com idade entre 6-11 anos obtêm um aumento da ppVEF1 de 2,4 pontos percentuais após 24 semanas de tratamento com base nos resultados do ensaio clínico 109. (RATJEN et al., 2017)

Pacientes que iniciam Orkambi® com idade superior a 12 anos se beneficiam de um aumento de 2,8 pontos percentuais na ppVEF1 ao longo de 24 semanas de tratamento. Adota-se a premissa que esse aumento é alcançado na semana 16 e se mantém até a semana 24, de acordo com a média dos resultados placebo-controle observados nas semanas 16 e 24 dos ensaios clínicos T/T (desfecho primário) (WAINWRIGHT et al., 2015).

Uma vez que no ensaio clínico, tanto os pacientes de Orkambi® como os do grupo placebo receberam tratamento padrão, a diferença observada é o efeito líquido de Orkambi® e como tal, no modelo assume-se que os pacientes que recebem tratamento padrão apenas, a ppVEF1 se mantem no nível do baseline até a semana 24.

2. Diminuição do declínio na função respiratória no longo prazo

Dada a extensa evidência que documenta o declínio a longo prazo da função pulmonar em pacientes com FC, após a semana 24, supõe-se que o ppVEF1 diminua ao longo do tempo em todos os pacientes simulados. (KONSTAN et al., 2007, 2012b)

O declínio da ppVEF1 ao longo do tempo, relacionada à idade, em pacientes tratados com tratamento padrão apenas, foi obtido de um estudo observacional prospectivo e multicêntrico, realizado nos EUA e Canadá. Este estudo envolveu 4.161 adultos com dados recolhidos entre 1994–2005 e 4.866 crianças/jovens com idades entre 0-17 anos, com dados recolhidos entre 1994–1997; o estudo envolveu todos os genótipos. (KONSTAN et al., 2007, 2012b)

O efeito de Orkambi® na diminuição do declínio da ppVEF1 no longo prazo foi calculado aplicando uma redução relativa à taxa de declínio anual em pacientes tratados com tratamento padrão apenas. A redução relativa considerada no modelo foi a reportada por Konstan et al. (2017). (KONSTAN et al., 2017) Este estudo avaliou a taxa de variação na função respiratória de

pacientes com FC e idade superior a 12 anos tratados com Orkambi® quando comparado com um grupo de pacientes não tratados com características semelhantes no registro de pacientes dos estados Unidos (US CFFPR). Nesta análise foram incluídos todos os pacientes com dados suficientes que haviam sido tratados com Orkambi® nos estudos de 24 semanas T/T e no estudo de extensão, com duração de 96 semanas, PROGRESS. Estes pacientes foram emparelhados com controles homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR do US CFFPR usando *propensity score*, idade no *baseline* e ppVEF1 no *baseline* (KONSTAN et al., 2017). Foram incluídos na análise um total de 455 pacientes tratados com Orkambi® e 1.588 controles. Os resultados desta análise estimam um declínio médio de 1,33 pontos percentuais na ppVEF1 em pacientes tratados com Orkambi® comparado com um declínio de 2,29 pontos percentuais na ppVEF1 em pacientes tratados com tratamento padrão, ou seja, uma redução de 42% na taxa de declínio da ppVEF1 por efeito de Orkambi®.

Embora a mesma análise de emparelhamento de pacientes do registro americano não tenha sido realizada para quantificar a redução na taxa de declínio da função pulmonar em pacientes que iniciaram o Orkambi® com 6 a 11 anos de idade, a análise de Konstan et al. (2017) (“M. Konstan, E. McKone, R. Moss e et. al., ‘Evidence of reduction in annual rate of FEV1 decline and sustained benefits with lumacaftor and ivacaftor (Orkambi) in patients (pts) with CF homozygous for F508del-CFTR,’ em North American Cystic Fibrosis Confer”, [s.d.]) demonstrou um efeito superior em adolescentes (12-17 anos) quando comparado com adultos (18+ anos), tal como reportado na Tabela 25 (Vertex data on file).

Tabela 25. Redução na taxa de declínio de ppVEF1 em pacientes tratados com Orkambi®+ tratamento padrão em comparação ao tratamento padrão

Classe de Idade (Anos)	Redução Percentual na Taxa de Declínio da ppVEF1
Todas as idades	42%
12–17	45%
18+	41%

Fontes: Konstan et al. (2016) (KONSTAN et al., 2017) e Vertex, dados próprios

Abreviaturas: ppVEF1 = percentagem previsível do volume expiratório no primeiro segundo de uma expiração forçada

Os dados do estudo de extensão *open-label* de Orkambi® de 6 a 11 anos de idade, *Estudo 110*, demonstram o benefício do Orkambi® no declínio da função pulmonar em pacientes de 6 a 11 anos de idade. Embora esses dados ainda não tenham sido comparados a um grupo de controle não tratado, os dados da função pulmonar do Estudo 110 por até 120 semanas sugerem que o Orkambi® tem um impacto substancial na lentidão do declínio da função pulmonar, provavelmente maior do que o observado em pacientes tratados na com 12 anos ou mais. Em contraste com o declínio bem estabelecido da função pulmonar em pacientes com FC a partir dos 6 anos (KONSTAN et al., 2007; SAWICKI et al., 2017; WAGENER et al., 2018), o ppVEF1 para pacientes tratados com Orkambi® no *Estudo 110* permaneceu estável ou aumentado. (CHILVERS et al., 2019) Após 120 semanas de tratamento, a média da diferença absoluta do *baseline* do Estudo 109/011B em ppVEF1 para os continuadores Orkambi® foi de 3,1 pontos percentuais; para indivíduos virgens de Orkambi® do *Estudo 109*, o ppVEF1 permaneceu estável ao longo do estudo 110. Portanto, o modelo não assume redução de ppVEF1 para pacientes que recebem Orkambi® entre 6 e 11 anos de idade (ou seja, redução de 100% no declínio de ppVEF1 durante essas idades).

Adicionalmente, os estudos 109 (RATJEN et al., 2017) e 011B (MILLA et al., 2017a) demonstraram que os pacientes com FC que iniciam Orkambi® entre os 6 e 11 anos de idade, obtiveram melhorias em diversos marcadores da doença preditivos da sua trajetória da ppVEF1 de longo prazo, incluindo LCI (*lung clearance index*), status nutricional e anomalias estruturais nos pulmões (avaliado por tomografia computadorizada/ressonância magnética). No Estudo 109, (RATJEN et al., 2017) os pacientes tratados com Orkambi® obtiveram uma melhoria significativa no LCI e na ppVEF1, uma melhoria na condição nutricional e, numa análise exploratória, melhorias nas anomalias estruturais do pulmão. Pacientes recrutados no estudo 011B (MILLA et al., 2017a) demonstraram uma melhoria significativa intragrupo na condição nutricional, uma melhoria significativa no LCI numa sub-análise e melhorias na ppVEF1. (MILLA et al., 2017b)

Vários estudos na literatura concluem que existe uma associação entre estes marcadores de doença iniciais e a progressão da doença em longo-prazo: anomalias no LCI são preditivas de ppVEF1 inferiores no futuro (AURORA et al., 2011) e de uma maior frequência nas EPx; (VERMEULEN et al., 2014) anomalias estruturais no pulmão (SANDERS et al., 2011) e condição nutricional (COGEN et al., 2015) no início da vida são fatores preditivos da trajetória ppVEF1 futura ou da gravidade da doença pulmonar.

Assim, assumiu-se no modelo que os pacientes que iniciaram o Orkambi® com 6 a 11 anos de idade se beneficiam de um efeito de tratamento com o Orkambi® maior (queda de 100% no declínio de ppVEF1 para pacientes entre 6 e 11 anos e redução de 50% no declínio de ppVEF1 em pacientes com 12 anos ou mais) do que o observado em pacientes com idade ≥ 12 anos (queda de 42% no declínio de ppVEF1). A Tabela 26 fornece um resumo das taxas de declínio, por idade e tratamento, assumidas no modelo. Para evitar valores baixos não realistas no ppVEF1, foi estabelecido um limite inferior de 15% para o ppVEF1.

Tabela 26. Variação anual na ppVEF1, por grupo de tratamento e por idade

Idade presente do paciente na simulação	TP	Iniciam Orkambi® + TP entre os 6-11 anos	Iniciam Orkambi® + TP com idade 12+
6–8	-1.12	0	N/A
9–12	-2.39	0	-1,39
12	-2.39	-1.20	-1,39
13–17	-2.34	-1.17	-1,36
18–24	-1.92	-0.96	-1,11
25+	-1.45	-0.73	-0,84

Fontes: TP 6-17 anos, Konstan et al. (2007); (KONSTAN et al., 2007) TP 18+, Konstan et al. (2012); (KONSTAN et al., 2012b) Orkambi™ + TP iniciado aos 12+ derivado de TP aplicando uma redução de 42% no declínio, Konstan et al. (2017) (KONSTAN et al., 2017); Orkambi® + TP a partir de 6 a 11 anos, atualmente nos 6 a 11 anos, derivado de TP, assumindo uma diminuição de 100% no declínio; Orkambi® + TP a partir de 6 a 11 anos, atualmente com mais de 12 anos, derivado de TP, assumindo uma redução de 50% no declínio

Abreviaturas: N/A = não aplicável; ppVEF1 = percentagem previsível do volume expiratório no primeiro segundo de uma expiração forçada; TP = tratamento padrão; 12+ = idade igual ou superior a 12 anos

Exacerbações Pulmonares (EPx)

O modelo de simulação rastreia 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 2001 (LIU et al., 2001)). A taxa anual de EPx em pacientes tratados com tratamento padrão apenas é calculada no modelo de custo-efetividade com base na relação

entre a taxa anual de EPx e a ppVEF1 estimada por Goss et al. (2007) (GOSS; BURNS, 2007) e por Whiting et al., (WHITING et al., 2014) com base em dados de 2004 do US CFFPR:

$$\text{taxa anual EPx} = ae^{-bxppVEF1}$$

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 exacerbações é atualizada a cada ciclo de forma a refletir as alterações na ppVEF1.

Para pacientes com mais de 12 anos de idade, presume-se que Orkambi® + tratamento padrão reduz a taxa de EPx em 55,3%, uma estimativa derivada do efeito observado de Orkambi® na taxa de EPx que requer antibióticos IV de T/T (56% redução, razão de taxa de 0,44). (WAINWRIGHT et al., 2015) A fim de ajustar a possível contagem duplicada do efeito Orkambi® no EPx - efeito direto no EPx e o efeito indireto no EPx mediado pela preservação de ppVEF1 - foram utilizadas técnicas de calibração para obter o risco relativo de EPx para o Orkambi® + tratamento padrão versus tratamento padrão sozinho. A coorte de pacientes com mais de 12 anos foi calibrada em um horizonte de 2 anos, a fim de replicar o risco relativo de EPx que requer antibióticos intravenosos observados nos estudos T/T (razão de taxa de 0,44). (WAINWRIGHT et al., 2015)

Os resultados do estudo de extensão PROGRESS mostraram que a taxa anualizada de EPx observada na semana 24 de T/T foi mantida nas 96 semanas seguintes (duração do estudo PROGRESS). Portanto, assume-se, no modelo, que essa diminuição da EPx em pacientes com mais de 12 anos seja mantida ao longo do horizonte de tempo do modelo. (KONSTAN et al., 2017; WAINWRIGHT et al., 2015)

Para pacientes com 6 a 11 anos de idade sob Orkambi® + tratamento padrão, assumiu-se que não há redução na taxa de EPx, pois o *Estudo 109* não foi projetado para detectar uma diferença nas taxas de EPx, e a diferença entre os braços de tratamento não foi estatisticamente significativa. (RATJEN et al., 2017) É provável que essa seja uma suposição conservadora, pois não há razão para acreditar que o efeito do tratamento em pacientes mais jovens seja menor do que em adolescentes e adultos, mas são menos frequentes em pacientes mais jovens, portanto, o efeito do tratamento é mais difícil de detectar em um ensaio clínico.

Z-score de peso-para-idade

Para o z-score de peso-para-idade, pacientes acima de 12 anos tratados com Orkambi® + tratamento padrão apresentaram um aumento de 0,068 no z-score em 24 semanas do T/T. (WAINWRIGHT et al., 2015) Uma vez que esta contribuição para o Orkambi® é ajustada por placebo, presume-se que os pacientes que recebem tratamento padrão não experimentem nenhuma alteração no z-score de peso-para-idade desde a *baseline* nas primeiras 24 semanas.

De modo conservador, o modelo não assume benefícios nutricionais até os 12 anos. Para pacientes que iniciam o tratamento com Orkambi® entre 6 e 11 anos, o efeito observado em T/T (melhora de 0,068) é aplicado quando o paciente completa 12 anos. (WAINWRIGHT et al., 2015)

Após 24 semanas, supõe-se que o z-score de peso-para-idade permaneça constante, independentemente do tratamento até o final da simulação.

Adesão ao Tratamento e Descontinuações

As taxas de descontinuação assumidas no modelo para as primeiras 24 semanas foram obtidas dos respectivos ensaios clínicos. (RATJEN et al., 2017; WAINWRIGHT et al., 2015) Para pacientes em uso de Orkambi® + tratamento padrão com idade entre 6 e 11 anos observaram-se 0,129 descontinuações por pessoa-ano e em pacientes com idade superior a 12 anos o valor equivalente foi de 0,152 (

Tabela 27).

A taxa anual de descontinuação entre as semanas 25 e 96 foi de 0,140 por pessoa-ano, de acordo com os dados das primeiras 72 semanas do estudo de extensão PROGRESS. (KONSTAN et al., 2017) Na ausência de dados para o grupo etário entre 6 e 11 anos, assumiu-se no modelo que as taxas para pacientes acima de 12 anos são aplicáveis ao grupo mais jovem. Assumiu-se que após as 96 semanas, a taxa de descontinuação de Orkambi® é nula, independentemente da idade.

Tabela 27. Taxa anual de descontinuação (por pessoa-ano)

Período de Tempo após iniciação de Orkambi®	Iniciam Orkambi® + TP entre os 6-11 anos	Iniciam Orkambi® + TP com idade 12+
1ª-24ª semanas	0,129	0,152
25ª-96ª semana	0,140	0,140
Após 96 semanas	0,000	0,000

Fontes: Estudo 109 (RATJEN et al., 2017), Estudos T/T (RATJEN et al., 2017) e Estudo PROGRESS (KONSTAN et al., 2016)
Abreviaturas: TP = tratamento padrão

Se o paciente descontinua Orkambi® nas primeiras 24 semanas, assumiu-se que a melhora aguda na ppVEF1 é mantida uma vez que as medidas de eficácia dos três ensaios clínicos (TRAFFIC, TRANSPORT (WAINWRIGHT et al., 2015) e Estudo 109 (RATJEN et al., 2017)) foram determinadas numa análise de intenção-de-tratar e como tal já incorporam as descontinuações. Se um paciente interromper o tratamento com Orkambi® entre as semanas 25 e 96, o efeito agudo no ppVEF1 será removido no próximo ciclo. Em relação ao z-score de peso-para-idade, assumiu-se que o efeito agudo inicial é removido se os pacientes descontinuarem nas primeiras 96 semanas.

Uma vez descontinuado o tratamento com Orkambi®, o modelo assume que o paciente é tratado com tratamento padrão até ao final da vida e os parâmetros clínicos seguem a trajetória dos pacientes em tratamento padrão.

A taxa média de aderência nos ensaios clínicos T/T, baseado em dados de contagem de comprimidos, foi de 96,46%. No entanto, assumiu-se a taxa de adesão apresentada no estudo de mundo real (80%). A taxa de adesão de mundo real com Orkambi® é baseada nos resultados de um estudo de coorte retrospectivo realizado por Suthoff et al (2016). Este estudo farmacoepidemiológico analisou o impacto do ivacaftor na utilização de recursos de saúde através da análise de dados de reivindicações dos EUA. O estudo constatou que entre 79 pacientes diagnosticados com FC e prescritos ivacaftor entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de julho de 2014, a taxa média de posse de medicamentos foi de 0,8. (SUTHOFF et al., 2016)

Apesar da adesão menor do que a observada em outros estudos, o estudo de Suthoff et al. (2016) demonstrou benefícios clínicos consistentes com os relatados em estudos clínicos e 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 ivacaftor ($p = 0,021$) (SUTHOFF et al., 2016). Isso é muito semelhante à redução observada na EPx que requer antibióticos IV e/ou internações observadas com o uso de ivacaftor em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3: redução de 55% em um período de 48 semanas em comparação com o placebo (RAMSEY et al., 2011). A eficácia do Orkambi® não foi, portanto, ajustada, apesar da menor adesão.

Foi conduzida uma análise de cenário que, de maneira conservadora, assume conformidade semelhante à de um ensaio durante todo o horizonte do modelo.

Transplante de Pulmão

De acordo com a Diretriz Clínica 9: avaliação do transplante (ROYAL BROMPTON AND HAREFIELD NHSFT, 2011), os seguintes pacientes com FC são elegíveis para transplante de pulmão:

- Pacientes com VEF1 < 30% ou declínio acentuado do VEF1;
- Exacerbação grave com necessidade de hospitalização em unidade de tratamento intensivo;
- Aumento da frequência das exacerbações infecciosas;
- Pneumotóraces recorrentes ou refratários;
- Hemoptises recorrentes não controladas por embolização;
- Pacientes com insuficiência respiratória em oxigenoterapia;
- Pacientes com hipercapnia;
- 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 o órgão 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. 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 na função de utilidade (qualidade de vida), custos adicionais, descontinuação do Orkambi® e alteração no risco de morte. Nenhum custo adicional associado ao Orkambi® 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 Orkambi® e que demonstraram diferença ≥ 1 ponto percentual entre pacientes tratados com Orkambi® e com placebo nos estudos T/T foram considerados. (WAINWRIGHT et al., 2015)

As taxas de ocorrência destes EAs foram obtidas do Estudo 109 para pacientes entre 6-11 anos (RATJEN et al., 2017) e dos estudos T/T para pacientes com idade superior a 12 anos. (WAINWRIGHT et al., 2015) As probabilidades na semana 24 foram convertidas para taxas anuais para serem usadas como *inputs* do modelo, conforme apresentado na Tabela 28.

Tabela 28. Taxa anual de incidência de efeitos adversos

EA	Pacientes com 6-11 anos em tratamento com Orkambi® + TP	Pacientes com 12+ anos em tratamento com Orkambi® + TP	Pacientes com 6-11 anos em tratamento com TP	Pacientes com 12+ anos em tratamento com TP
Dispneia	0,109	0,327	0,109	0,176

Diarreia	0,129	0,252	0,109	0,190
Náusea	0,221	0,233	0,211	0,171
Respiração anormal	0,129	0,223	0,109	0,132
Dor orofaríngea	0,342	0,209	0,284	0,183

Fontes: 6-11 anos: Estudo 109 (RATJEN et al., 2017); 12+: TRAFFIC e TRANSPORT (WAINWRIGHT et al., 2015)

Abreviaturas: EA = efeito adverso; TP = tratamento padrão

3. Qualidade de vida: utilidades

A qualidade de vida foi avaliada nos estudos T/T (WAINWRIGHT et al., 2015) através de diversos instrumentos específicos e um instrumento genérico - o *European Quality of Life–Five Dimensions* (EQ-5D). Com base nesses dados e na informação individual dos pacientes dos ensaios clínicos, Solem et al. (2016) estimaram (“C. Solem, M. Vera-Llonch, M. Tai e L. O’Callaghan, ‘Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation,’ ISPOR21st Annual International Meeting, Washington,” [s.d.]) uma equação que define a relação entre a utilidade (scores de EQ-5D) e dois fatores de risco: a ppVEF1, a ocorrência de EPx. A relação estimada tem a seguinte forma:

$$U = \beta_0 + \beta_1 \times ppVEF1 + \beta_2 ppFEV^2 + \beta_3 \times EPx$$

onde U é o score de utilidade obtido através de EQ-5D e β_0 , β_1 , β_2 , e β_3 são coeficientes do modelo.

No pôster apresentado na 21ª Conferência Anual Internacional da ISPOR em 2016, os autores apresentam as estimativas dos parâmetros para o caso do Reino Unido e EUA. Uma vez que esta relação não é necessariamente válida para o Brasil, a análise foi refeita para o contexto nacional utilizando a valorização do EQ-5D estimada para o Brasil. Os resultados da análise, utilizados no presente estudo de avaliação econômica, estão apresentados na Tabela 29.

Tabela 29. Parâmetros e erro-padrão estimados para a equação de utilidade

Parâmetro	Coefficiente	p-valor
β_0	0,699	<0,001
β_1	0,502	<0,001
β_2	-0,266	0,002

Fonte: Estimado utilizando metodologia de Solem et al. (2016) (“C. Solem, M. Vera-Llonch, M. Tai e L. O’Callaghan, ‘Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation,’ ISPOR21st Annual International Meeting, Washington,” [s.d.]), adaptado para o Brasil

Solem et al. (2016) (“C. Solem, M. Vera-Llonch, M. Tai e L. O’Callaghan, ‘Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation,’ ISPOR21st Annual International Meeting, Washington,” [s.d.]) estimaram também a desutilidade das EPx, tendo este cálculo sido feito para o caso brasileiro. Com base nesses resultados, assume-se que cada EPx gera uma redução de 0,048 (p-valor <0,001) na utilidade durante 21,7 dias (duração média das EPx nos estudos T/T). Assume-se que a relação entre utilidades e *inputs* clínicos observados em indivíduos com mais de 12 anos também seja aplicável a pacientes com idades entre 6 e 11 anos.

A utilidade após-transplante pulmonar assumida no modelo foi a estimada por Anyanwu et al. (2001). (ANYANWU et al., 2001) O estudo de pesquisa transversal realizado por Anyanwu et al. (2001) mediram a qualidade de vida de 255 pacientes pós-transplante de pulmão ou coração-pulmão único ou bilateral em 4 de 7 locais especializados de transplante de pulmão no Reino Unido. Os resultados do estudo para os 79 pacientes bilaterais de transplante de pulmão, utilizados no modelo, encontram-se descritos na Tabela 30.

Tabela 30. Utilidades Pós-Transplante

Tempo Pós-transplante, Meses	Utilidade Média
0–6	0,75
7–18	0,83

19–36	0,81
> 36	0,82

Fonte: Anyanwu et al. (2002) (ANYANWU et al., 2001)

7.11 Dados de custo

Custos de gestão de doenças, por ppVEF1

Os custos hospitalares foram obtidos por meio de uma consulta na base de dados do SUS referente ao ano de 2017 considerando o CID E840 (FIBROSE CISTICA COM MANIFESTACOES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]). Tais dados foram segmentados entre custo de exacerbação e outros custos, sendo que o custo de exacerbação considerou apenas o procedimento TRATAMENTO DA FIBROSE CISTICA COM MANIFESTACOES PULMONARES (03.03.14.002-0) e os demais procedimentos foram categorizados como “outros custos”. Dos dados disponíveis, foi possível calcular o custo médio de exacerbação por paciente de acordo com as faixas etárias de interesse. Já para os “outros custos”, o custo médio por paciente não foi segmentado por faixa etária, uma vez que na base de dados não haviam registros de procedimentos para determinadas faixas etárias. (Tabela 31 e Tabela 32)

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 33)

A premissa adotada foi: 110% do custo para VEF < 40; 100% para VEF entre 40 e 69; 90% para VEF > 70.

Tabela 31. Custo médio por exacerbação

Faixa etária	ppVEF1 < 40	40 < ppVEF1 < 69	ppVEF1 > 70
6-11 anos	R\$ 2.752,48	R\$ 2.502,26	R\$ 2.252,03
12-19 anos	R\$ 3.470,84	R\$ 3.155,31	R\$ 2.839,78
20-24 anos	R\$ 1.922,54	R\$ 1.747,77	R\$ 1.572,99
25-29 anos	R\$ 2.388,36	R\$ 2.171,23	R\$ 1.954,11

119

30-34 anos	R\$ 1.128,99	R\$ 1.026,35	R\$ 923,72
35-39 anos	R\$ 4.769,03	R\$ 4.335,49	R\$ 3.901,94
40-44 anos	R\$ 4.373,97	R\$ 3.976,33	R\$ 3.578,70
45-100 anos	R\$ 1.856,76	R\$ 1.687,96	R\$ 1.519,17

Tabela 32. Custo médio anual hospitalar (outros custos, exceto o custo da exacerbação), por faixa etária

Faixa etária	ppVEF1 < 40	40 < ppVEF1 < 69	ppVEF1 > 70
6-11 anos	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
12-19 anos	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
20-24 anos	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
25-29 anos	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
30-34 anos	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
35-39 anos	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
40-44 anos	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37
45-100 anos	R\$ 1.436,56	R\$ 1.305,96	R\$ 1.175,37

Tabela 33. Custo médio anual ambulatorial, por faixa etária

Faixa etária	ppVEF1 < 40	40 < ppVEF1 < 69	ppVEF1 > 70
6-11 anos	R\$ 11.550,53	R\$ 12.833,92	R\$ 14.117,32
12-19 anos	R\$ 16.906,69	R\$ 18.785,21	R\$ 20.663,73
20-24 anos	R\$ 17.391,75	R\$ 19.324,17	R\$ 21.256,58
25-29 anos	R\$ 16.284,79	R\$ 18.094,21	R\$ 19.903,63

30-34 anos	R\$ 17.550,78	R\$ 19.500,86	R\$ 21.450,95
35-39 anos	R\$ 10.959,27	R\$ 12.176,97	R\$ 13.394,66
40-44 anos	R\$ 15.009,71	R\$ 16.677,46	R\$ 18.345,21
45-100 anos	R\$ 8.904,94	R\$ 9.894,38	R\$ 10.883,82

Custo anual do Orkambi®

Conforme explicado na seção 3.3, consideramos o preço de aquisição da Orkambi® no valor de R\$ 46.516,30 por pacote, considerando o CMED de agosto de 2019 (PMVG 18%). Cada pacote é usado por 28 dias de tratamento. Por esse motivo, são necessários 13 pacotes por um ano de tratamento. Conseqüentemente, o custo total anual é de R\$ 604.711,90.

Não é realista supor que o preço do Orkambi® 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 quando a patente da Orkambi® expirar. O tempo para perda de exclusividade do Orkambi® é assumido em 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, supõe-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 (GENERICIS AND BIOSIMILARS INITIATIVE, 2014).

Custos anuais de monitoramento Orkambi®

Os requisitos de monitoramento especificados nas informações de prescrição do Orkambi® são testes de função hepática e visitas de oftalmologistas; esses custos foram aplicados apenas a pacientes que receberam Orkambi® + 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 Orkambi® 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 (COD PROCED: 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

As visitas dos custos de transplante de pulmão foram estimadas usando dados do DataSUS, para o ano de 2017, para o CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]). O custo em um ano após o transplante foi estimado em R\$ 123.211,25 (incluindo transplante e acompanhamento). Nos anos seguintes, os custos de acompanhamento diminuem, conforme mostrado na Tabela 34.

Tabela 34. Custos de transplante de pulmão

Procedimento de transplante	R\$ 94.595,60
Acompanhamento no primeiro ano	R\$ 28.615,65
Acompanhamento no segundo ano	R\$ 19.156,29
Acompanhamento no terceiro ano	R\$ 19.156,29
Acompanhamento nos anos 4-10	R\$ 16.795,92
Acompanhamento nos anos 10 anos ou mais	R\$ 16.017,69

Custos de tratamento de eventos adversos

As visitas de custos de tratamento de eventos adversos foram estimadas usando dados do DataSUS, para o ano de 2017, para o CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]), como mostrado na Tabela 35.

Tabela 35. Custo de tratamento de evento adverso

Evento adversa	Custo por evento
Dispnéia	R\$ 87.76
Diarréia	R\$ 45.40
Náusea	R\$ 35.51
Respiração anormal	R\$ 87.76
Dor orofaríngea	R\$ 21.93

7.12 Resultados

O modelo simulou mediana de sobrevida prevista de 41,09 anos com o Orkambi® + tratamento padrão, em comparação com apenas 35,67 anos apenas com o tratamento padrão, proporcionando uma extensão mediana da vida de 5,43 anos. Este é um aumento relativo de 15% na expectativa de vida.

No horizonte da vida, o Orkambi® + tratamento padrão resulta em um aumento de 1,69 ano de vida (LY) e um aumento de 1,64 ano de vida ajustado à qualidade (QALY), considerando a taxa de desconto anual de 5%, conforme descrito na

Tabela 36. A Figura 16 mostra as curvas de sobrevivência da coorte.

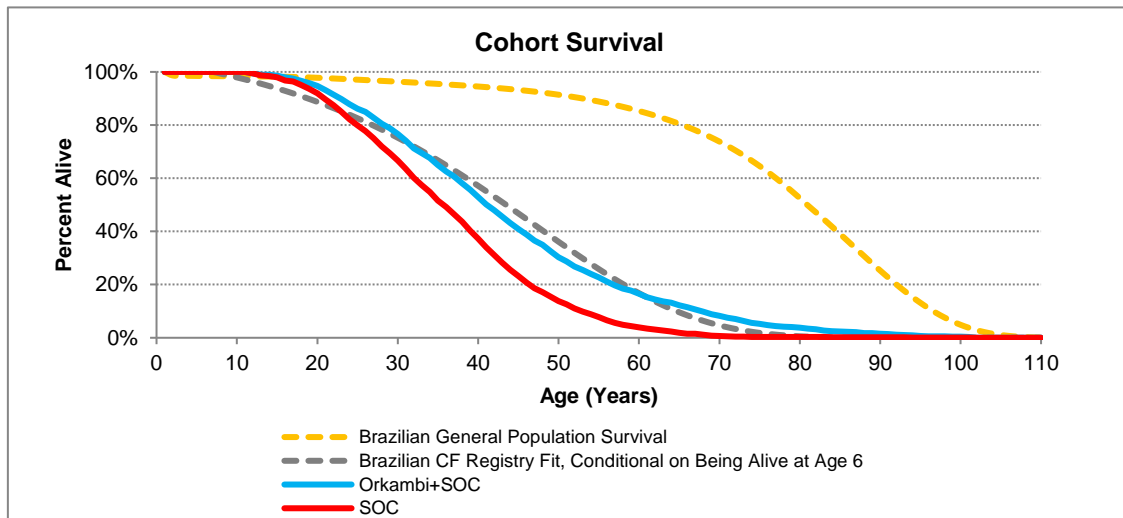


Figura 16. Resultados gráficos de sobrevivência da coorte

Tabela 36. Orkambi®+ tratamento padrão vs. tratamento padrão - Resultados em Saúde no Caso Base

Desfecho	Orkambi® + tratamento padrão	Tratamento padrão	Incremental
Sobrevida prevista média (anos)	41,09	35,67	5,43
Anos de vida	11,79	10,10	1,69
Anos de vida não descontados	24,29	17,46	6,83
Anos de vida ajustados à qualidade (QALYs)	10,63	8,99	1,64
Alteração cumulativa média de ppVEF1	-20,76	-27,14	6,38
Média anual de mudança de ppVEF1 por ano	-0,85	-1,55	0,70
Tempo médio com ppVEF1 ≥ 90%	1,48	0,59	0,89
Tempo médio com ppVEF1 entre 70% e 90%	5,38	2,61	2,77
Tempo médio com ppVEF1 entre 40% e 70%	14,43	10,04	4,40
Tempo médio com ppVEF1 <40%	3,00	4,22	-1,23
Tempo médio para ppVEF1 = 90	10,49	4,49	6,00
Tempo médio para ppVEF1 = 70	13,49	6,49	7,00
Tempo médio para ppVEF1 = 40	43,49	21,49	22,00
Número total de exacerbações pulmonares	12,11	18,77	-6,66
Taxa anual de exacerbações pulmonares	0,50	1,07	-0,58
Porcentagem de transplante pulmonar	2,1%	4,4%	-2,3%
Média de anos até o transplante pulmonar	27,37	20,58	6,79

Podemos ver que o tratamento com Orkambi® + tratamento padrão comparado ao tratamento padrão apenas, não só aumenta os anos de vida como permite que os anos de vida sejam disfrutados em estados de saúde onde a função respiratória está menos comprometida; onde os custos associados, por ano de vida, são inferiores e a qualidade de vida é superior. De fato, Orkambi® + tratamento padrão mais que duplica o número de anos vividos com ppVEF1>70

(6.86 versus 3.21) e diminui em 50% o estado de saúde prejudicial próximo à indicação para transplante, em que ppVEF1 <40.

Os resultados em termos de custos estão detalhados na Tabela 37. A maioria dos custos estão associados ao medicamento Orkambi®. Nas classes restantes, apesar dos benefícios clínicos gerarem uma poupança por via de uma melhoria na ppVEF1, estas economias são contrabalançadas pelos custos associados ao seguimento durante os anos de vida adicionais.

Tabela 37. Orkambi® + tratamento padrão vs. Tratamento padrão - Resultados de Custos no Caso Base

Outcome	Orkambi + Tratamento Padrão	Tratamento Padrão	Incremental
Orkambi®	R\$ 3.675.552	R\$ 0	R\$ 3.675.552
Custos médicos diretos	R\$ 230.839	R\$ 212.840	R\$ 17.999
Gerenciamento da doença, relacionados à exacerbação	R\$ 13.190	R\$ 23.565	-R\$ 10.375
Gerenciamento da doença, atendimento hospitalar	R\$ 14.896	R\$ 12.865	R\$ 2.032
Gerenciamento da doença, atendimento ambulatorial	R\$ 199.924	R\$ 171.729	R\$ 28.195
Transplante de pulmão	R\$ 1.830	R\$ 4.222	-R\$ 2.393
Gerenciamento de eventos adversos	R\$ 788	R\$ 459	R\$ 329
Testes de monitoramento	R\$ 210	R\$ 0	R\$ 210
Total	R\$ 3.906.390	R\$ 212.840	R\$ 3.693.550

O tratamento com Orkambi® + tratamento padrão vs. tratamento padrão apenas na população homocigótica F508del com mais de 6 anos resulta em um RCEI de R\$ 2.258.270/QALY.

7.13 Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

As análises de cenário foram realizadas em parâmetros considerados críticos; os *inputs* de parâmetros foram alterados de seu valor na configuração base e o resultado obtido foi documentado para avaliar a robustez dos resultados nos *inputs* do modelo. Os parâmetros alterados na análise de cenário e seus respectivos valores na configuração base e nas configurações testadas são descritos abaixo.

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) representa uma ferramenta importante para avaliar o modelo econômico. O PSA altera muitos 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 na Tabela 38. Para cada iteração PSA, um novo conjunto de valores de parâmetros de entrada foi amostrado aleatoriamente, assumindo as distribuições de probabilidade especificadas na Figura 17. A partir desses dados, é possível avaliar, através da análise de quadrante, qual a probabilidade média de que o Orkambi® seja econômico.

7.14 Análise de sensibilidade univariada

Cenário 1 (a–b): Taxa de desconto

No caso base, de acordo com as recomendações para estudos de avaliação econômica do Ministério da Saúde no Brasil, uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada aos resultados e ao custo da saúde.

Cenário 1a: Taxa de desconto de 1,5% para resultados de saúde e taxa de desconto de 5% para custos

Conforme discutido na Seção 7.6, apesar de estar em conformidade com as diretrizes brasileiras de avaliação de tecnologias em saúde, as taxas de desconto não diferenciais

tradicionais minimizam o impacto de terapias ao longo da vida que proporcionam benefícios no futuro. Como o Orkambi® é tomado ao longo da vida de um paciente e as melhorias de sobrevivência ocorrem 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. Para lidar com isso, foi conduzido um cenário que aplicava uma taxa de desconto de 1,5% aos resultados de saúde e uma taxa de desconto de 5% aos custos. Esse cenário resultou em 3,93 QALYs incrementais gerados a um custo incremental de R\$ 3.693.550, totalizando um ICER de R\$ 938.690/QALY.

Cenário 1b: Sem taxa de desconto para resultados e custos de saúde

Nesse cenário, nenhuma taxa de desconto foi considerada. Nesse cenário, foram gerados 6,37 QALYs incrementais a um custo incremental de R\$ 6.337.610, totalizando um ICER de R\$ 994.547/QALY.

Cenário 2 (a–b): Redução de 71% no declínio de ppVEF1 em pacientes que iniciam o Orkambi® entre 6-11 anos e possuem 12 anos de idade ou mais.

Conforme discutido na seção de ppVEF1, o caso base pressupõe uma redução de 42% na taxa de declínio de ppVEF1 em pacientes que iniciam o tratamento com 12 anos ou mais; Redução de 100% em pacientes iniciando com 6 a 11 anos até completar 12 anos; e redução de 50% nos pacientes que iniciam com 6 a 11 anos quando completam 12 anos.

Como a redução de 100% e 50% no declínio de ppVEF1 em pacientes que iniciam o Orkambi® entre 6 e 11 anos de idade são suposições derivadas de dados de ensaios clínicos ainda não comparadas a um grupo de controle não tratado, esse cenário foi construído para explorar os resultados com diferentes reduções de ppVEF1 em taxa de declínio.

Portanto, nesse cenário, foi assumida uma redução de 71% na taxa de declínio da função pulmonar em pacientes que iniciam o Orkambi® entre 6 e 11 anos de idade e têm idade superior a 12 anos. Esse valor foi escolhido porque é o ponto médio da redução de 100% assumida em pacientes que iniciam o Orkambi® e atualmente entre 6 e 11 anos de idade e a redução de 42% assumida para pacientes que iniciam o Orkambi® durante os 12 anos ou mais.

128

Os outros *inputs* de redução da taxa de declínio da função pulmonar foram mantidos constantes. Para este cenário, foram gerados 1,73 QALYs incrementais a um custo incremental de R\$ 3.713.808, totalizando um ICER de R\$ 2.142.443/QALY.

7.15 Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Os parâmetros considerados e a variabilidade assumida estão descritos na Tabela 38. O PSA foi realizado usando a simulação de Monte Carlo (1.000 repetições).

Tabela 38. Parâmetros e Distribuições considerados na análise de sensibilidade probabilística

Parâmetro	Distribuição	Média	Erro padrão	Fonte
Alteração no ppVEF1 na semana 16 com Orkambi® (pacientes que iniciaram tratamento a partir de 12 anos)	Normal, limitado a 0 e 2*médio	2,800	0,520	IC 95%
Alteração no ppVEF1 na semana 24 com Orkambi® (pacientes que iniciaram tratamento entre 6–11 anos)	Normal, limitado a 0 e 2*médio	2,400	1,000	IC 95%
Alteração no z-score de peso-para-idade na semana 24 com Orkambi®	Normal, limitado a 0 e 2*médio	0,068	0,028	IC 95%
Taxa de declínio de ppVEF1 (dependente da idade) após 24 semanas sob TP, 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 sob TP, 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 sob TP, 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 sob TP, com idades entre 18 e 24 anos	Normal, limitado a 0 e 2*médio	-1,920	0,384	20% da média são assumidos
Taxa de declínio de ppVEF1 (dependente da idade) após 24 semanas sob TP, com mais de 25 anos	Normal, limitado a 0 e 2*médio	-1,450	0,290	20% da média são assumidos
Efeito do Orkambi® na redução da taxa de declínio do ppVEF1 após 24 semanas (pacientes que iniciaram tratamento entre 6-11 anos, e atualmente têm entre 6-11 anos)	Log-normal (assumindo 100% de correlação), limitado a 0 e 2*média	100,0%	20,0%	20% da média são assumidos
Efeito do Orkambi® na redução da taxa de declínio do ppVEF1 após 24 semanas (pacientes que iniciaram tratamento entre 6-11 anos, e atualmente têm 12 anos ou mais)	Log-normal (assumindo 100% de correlação), limitado a 0 e 2*média	50,0%	10,0%	20% da média são assumidos

Efeito do Orkambi® na redução da taxa de declínio do ppVEF1 após 24 semanas (pacientes que iniciaram tratamento com 12 anos ou mais)	Log-normal (assumindo 100% de correlação), limitado a 0 e 2*média	42,0%	11,2%	IC 95%
Taxa de EPx para Orkambi® versus TP (pacientes que iniciaram tratamento com 12 anos ou mais)	Log-normal, limitado a 0 e 2*médio	0,447	0,152	IC 95%
Parâmetro na fórmula de Goss para EPx com idade <18	Log-normal, limitado a 0 e 2*médio	8,594	1,719	20% da média são assumidos
Parâmetro na fórmula de Goss para EPx com mais de 18 anos	Log-normal, limitado a 0 e 2*médio	3,789	0,758	20% da média são assumidos
Equação da utilidade β_0 (constante)	Cholesky normal, correlacionado com outros parâmetros de utilidade	0,699	0,067	Erro padrão reportado
Equação da utilidade β_1 (coeficiente ppVEF1)	Cholesky normal, correlacionado com outros parâmetros de utilidade	0,502	0,193	Erro padrão reportado
Equação da utilidade β_2 (coeficiente ppVEF1)	Cholesky normal, correlacionado com outros parâmetros de utilidade	-0,266	0,135	Erro padrão reportado
Custos de acompanhamento e tratamento	Gama	Múltiplos valores	Múltiplos valores	20% da média são assumidos

Abreviações: IC = intervalo de confiança; EPx = exacerbações pulmonares; ppVEF1 = porcentagem prevista de volume expiratório forçado no primeiro segundo; TP = Tratamento padrão

Os resultados do PSA estão descritos graficamente na Figura 17. O plano de custo-efetividade representa a mudança no custo incremental e nos QALYs incrementais obtidos nas iterações de 1.000 PSA, resultando em um ICER médio de R\$ 2.248.076. Todos os pontos deste plano de custo-efetividade estão localizados no quadrante superior direito, indicando que o Orkambi® + tratamento padrão é consistentemente mais eficaz e mais caro que o tratamento padrão.

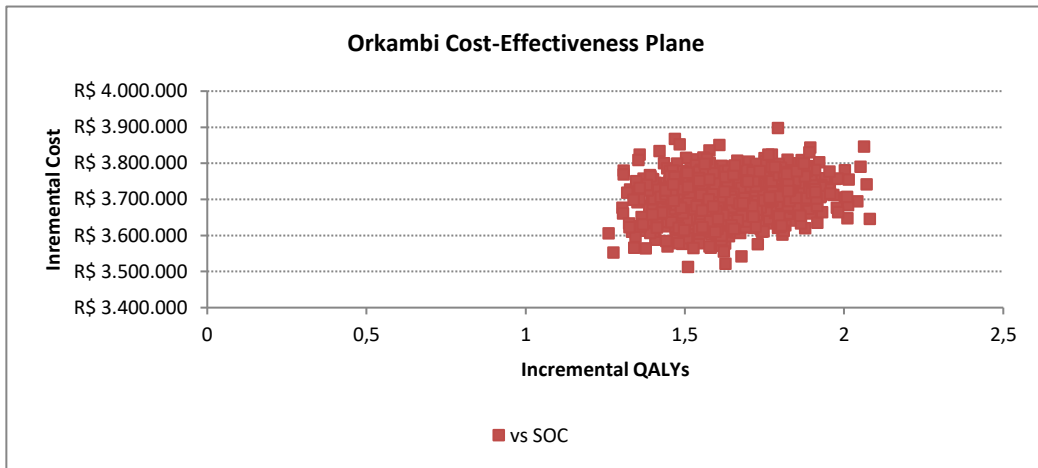


Figura 17. Plano de custo-efetividade de Orkambi®

A Figura 18 mostra a curva de aceitabilidade para Orkambi® + tratamento padrão, indicando que Orkambi® + tratamento padrão tem uma probabilidade maior que 50% de ter uma boa relação custo-benefício em limites de disposição a pagar acima de aproximadamente R\$ 2.233.000.

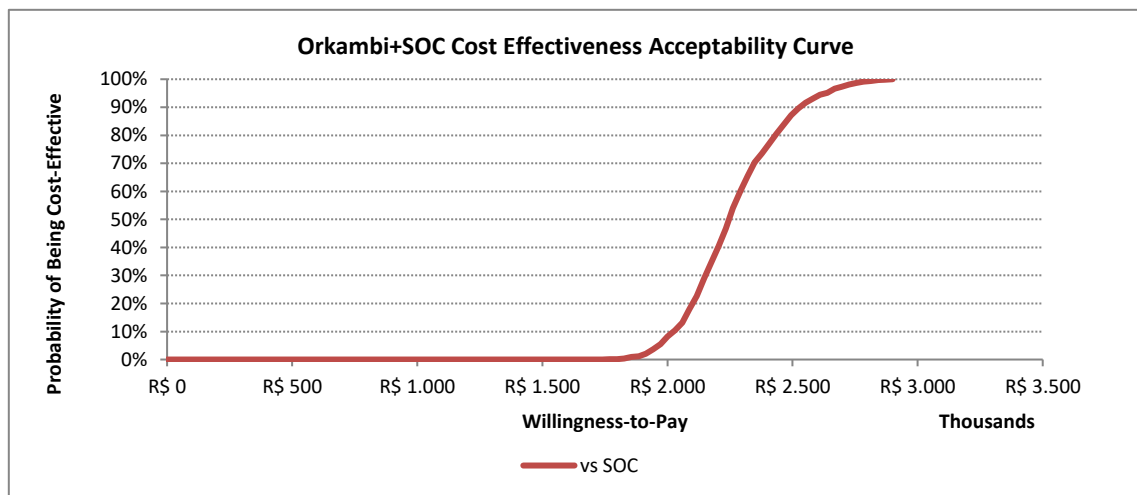


Figura 18. Curva de aceitabilidade de Orkambi®

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Perspectiva e objetivo de análise

Esta análise tem por objetivo estimar o impacto orçamentário, para o Sistema Público de Saúde (SUS), num horizonte temporal de 5 anos, decorrente da incorporação do medicamento Orkambi® para o tratamento de doentes com FQ homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR com idade 6+.

A perspectiva da medição dos custos neste relatório de impacto orçamentário é a do SUS. Uma análise conservadora foi selecionada usando apenas o Orkambi® e o custo de tratamento padrão, e não considerando as compensações de custos que o Orkambi® deverá fornecer.

Desconsiderar os custos de outros eventos médicos torna a avaliação mais conservadora e favorece o comparador tratamento padrão. Como demonstrado na análise de custo-efetividade, os pacientes tratados com Orkambi® mantêm um ppVEF1 mais alto por mais tempo e, portanto, são menos dispendiosos, uma vez que níveis mais baixos de ppVEF1 estão associados a custos mais altos; além disso, os pacientes tratados com Orkambi® também experimentam menos exacerbações pulmonares e são menos propensos a precisar de transplantes de pulmão, os quais são eventos dispendiosos.

8.2 Metodologia

Atualmente, os tratamentos disponíveis para fibrose cística estão focados no gerenciamento dos sintomas da doença; com a adição de tratamentos modificadores da doença, como o Orkambi®, espera-se que a expectativa de vida dos pacientes com fibrose cística aumente, 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 elegíveis:** Número de casos elegíveis para o tratamento com Orkambi®, 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 Orkambi® ao tratamento padrão atualmente disponível no SUS.

Em relação à projeção de fatores, sempre que possível, será utilizada uma curva analógica utilizando 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 19.

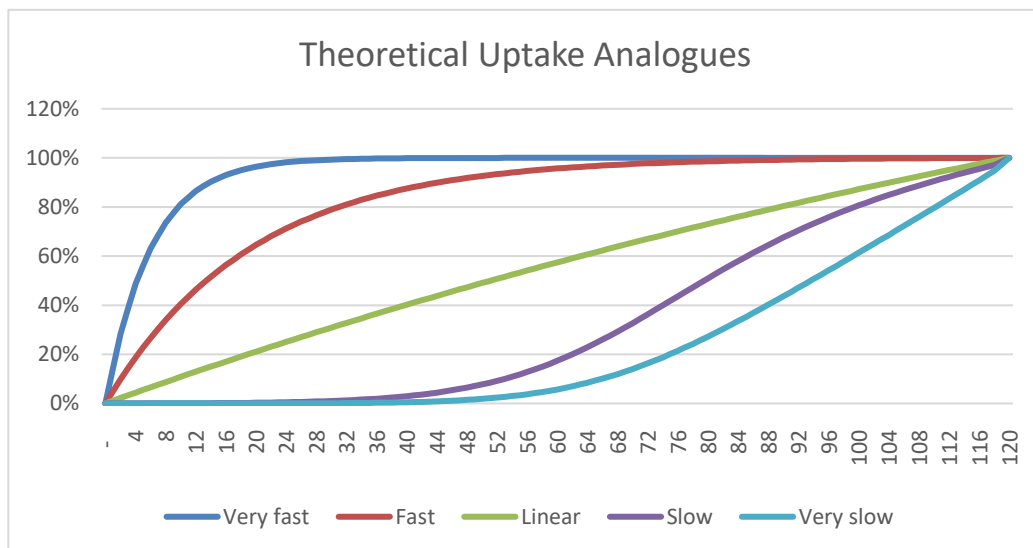


Figura 19. Modelos matemáticos para análogos de captação

8.3 Projeções e população-alvo

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), 2016a) e para a taxa de mortalidade; para as 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 sobrevida previsto no REBRAFC, equivalente a 37,7 anos. A Tabela 39 mostra os valores históricos calculados para o componente epidemiológico.

Tabela 39. Epidemiologia para fibrose cística

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Nascidos vivos	2.903.933	2.962.815	2.933.826	2.886.749	2.854.969	2.856.260	2.811.334	2.785.986
% De incidência de FC	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%
Novos casos de FC	346	353	349	344	340	340	335	332
Mortes por CF	209	204	206	208	210	212	214	216
Prevalência de FC	13.028	13.177	13.320	13.456	13.585	13.712	13.832	13.948

2. Acesso

Como descrito anteriormente na Seção 2.3.4, há um componente importante a ser levado em consideração no cálculo da população elegível no Sistema Único de Saúde. Devido às características continentais do país e à infraestrutura de 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, como também descrito no Capítulo 2 deste documento.

No entanto, após a atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e a adição do diagnóstico de fibrose cística como obrigatórios no Teste de Guthrie (popularmente conhecido como Teste do Pezinho), 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 rápido 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 instalações de acesso à saúde com pouca ou nenhuma relação com o sistema de saúde no Brasil. Além disso, para que as projeções tivessem 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 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 que o Orkambi® é indicado 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 40:

Tabela 40. Acesso à saúde e genotipagem

	2019	2020	2021	2022	2023
Acesso ao sistema de saúde	34.1%	36.0%	38.0%	40.1%	42.3%
Acesso à genotipagem	80.0%	80.1%	83.0%	85.7%	88.2%

Assim, a Figura 20 mostra a projeção do número de pacientes em tratamento com corretores de CFTR.

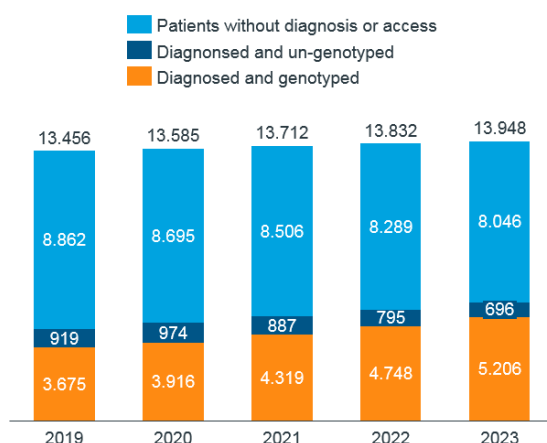


Figura 20. Pacientes elegíveis para corretores de CFTR

3. Subpopulações elegíveis para Orkambi®

A indicação aprovada na bula de Orkambi® refere-se a pacientes adultos e pediátricos (≥ 6 anos) homocigotos à mutação F508del.

A proporção de pacientes homocigotos ao F508del é obtida a partir dos dados do mundo real pelo REBRAFC, representando 25% dos pacientes testados. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2016b) Os dados da faixa etária, no entanto, baseiam-se na população geral representada 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 41. Projeção de faixa etária

	Início ¹	Fim ²	Período	Captação
0-5 anos	24%	21%	10 anos	Devagar

6-11 anos	24%	21%	10 anos	Devagar
Mais de 12 anos	52%	57%	10 anos	Devagar

¹ Composição da população de pacientes com fibrose cística (REBRACF)

² Composição da população brasileira em 2018 (IBGE)

Na Figura 21, 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.

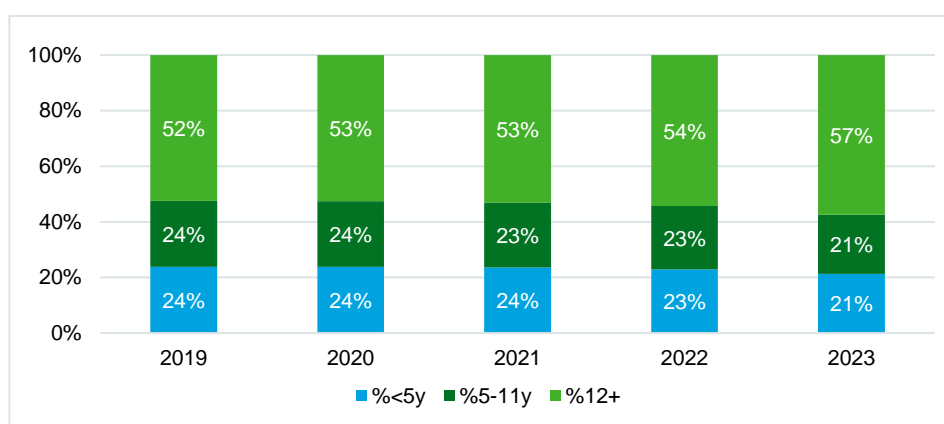


Figura 21. Distribuição dos pacientes com fibrose cística por faixa etária (DataSUS)

Finalmente, aplicando as faixas etárias elegíveis para Orkambi® (6-11 anos e 12 anos ou mais), bem como a porcentagem de pacientes com pelo menos uma mutação homozigótica F508del, correspondente a 25%, obtivemos a projeção de pacientes elegíveis para Orkambi®.

Embora tais pacientes sejam elegíveis ao tratamento com Orkambi®, a disseminação tecnológica no sistema de saúde não é imediata devido a 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 baseou-se na curva de adoção atingindo 70% de todos os pacientes em 5 anos, a mesma curva de captação da alfadornase.

Tabela 42. Base case, curva de adoção

	2019	2020	2021	2022	2023
Adoção	54%	58%	62%	68%	70%

4. Custos

Para calcular o impacto orçamentário, foram considerados o custo do tratamento disponível no DataSUS (Dornase alfa e pancreatina) e a adição de Orkambi® 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 ativos no mesmo período; esse valor é de R\$ 212.840,13 por ano. A Tabela 43 representa as premissas de custo:

Tabela 43. Custos assumidos no modelo

	Preço (R\$)	Commentário
Custo de tratamento padrão/Ano	212,840.13	
Orkambi® Preço/Pacote	46,516.30	PMVG 18%
Orkambi® Preço/Ano	604,711.90	13 pacotes/ano
Tratamento padrão + Orkambi®/Ano	817,552.03	

5. Cálculo do impacto orçamentário

Portanto, considerando o custo anual do tratamento padrão (dornase alfa + pancreatina) para todos os pacientes elegíveis como cenário base, comparado ao custo do tratamento padrão mais o custo anual do Orkambi® para os pacientes, a

Tabela **44** fornece o resumo do cenário de implementação proposto.

Tabela 44. Impacto orçamentário do cenário proposto (R\$)

	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes Elegíveis	701	748	827	917	1.027
% MS Orkambi®	54%	58%	62%	68%	70%
Pacientes sob Orkambi®	378	434	509	624	717
Custo total do TP	80.482.627	92.267.558	108.327.522	132.892.071	152.505.802
Custo Orkambi® + TP	309.146.291	354.414.043	416.102.864	510.459.115	585.798.508
Custo incremental de Orkambi®	228,663,664	262,146,485	307,775,341	377,567,044	433,292,706

Abbreviation: MS, *Market share*; TP, Tratamento padrão

Nesse cenário, o impacto no orçamento incremental acumulado em 5 anos é de R\$1.609.445.240.

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 45 descreve os cenários alternativos.

Tabela 45. Cenários alternativos, velocidade de disseminação e impacto orçamentário incremental em 5 anos

	2019	2020	2021	2022	2023	Rapidez	Impacto orçamentário incremental, em 5 anos (R\$)
Otimista	100%	100%	100%	100%	100%	Muito rápido	2.551.884.271
Caso base	54%	58%	62%	68%	70%	Rápido	1.609.445.240
Pessimista	25%	30%	35%	40%	45%	Lento	917.952.683

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 focada apenas no lumacaftor/ivacaftor. Para isso, a Vertex detalha as estratégias para alcançar esses objetivos abaixo:

9.1 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Atualmente, os tratamentos disponíveis para FC estão focados na diminuição dos sintomas e complicações da doença, pois não há cura para a doença. 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 lumacaftor/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 nos 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 inovador de portfólio.

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 o contexto de doenças raras e a alta previsibilidade de custos é uma ponto chave para a tomada de decisão do gestor público. Assim, o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) representa uma ferramenta importante no arsenal do gestor para 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 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 da Vertex para o portfólio de FC é robusto, com um programa de desenvolvimento clínico completo, contendo 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 lumacaftor/ivacaftor no tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 6 anos que são homocigotos para a mutação F508del no gene *CFTR* foram analisadas através de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos oito artigos que avaliaram a tecnologia, sendo sete clínicos (BOYLE et al., 2014; ELBORN et al., 2016; JENNINGS et al., 2017; KONSTAN et al., 2017; MILLA et al., 2017a; RATJEN et al., 2017; WAINWRIGHT et al., 2015) e um econômico (DILOKTHORNSAKUL; PATIDAR; CAMPBELL, 2017).

Boyle *et al.*, 2014 (BOYLE et al., 2014), publicaram um ensaio clínico de fase II no qual foram avaliadas três coortes, entre homocigotos e heterocigotos para a mutação F508del. O tratamento com lumacaftor e ivacaftor melhorou o VEF1 para pacientes com FC que são homocigotos para F508del, com um efeito modesto na concentração de cloreto no suor. Nesse estudo, a frequência e natureza dos EAs foram iguais nos grupos de tratamento e placebo durante o período de tratamento combinado.

Wainwright *et al.*, 2015 (WAINWRIGHT et al., 2015), conduziram dois ensaios clínicos de fase III (TRAFFIC e TRANSPORT), randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados. Em ambos os estudos, houve melhorias significativas no desfecho primário em ambos os grupos de lumacaftor-ivacaftor; as melhorias no VEF1 foram observadas logo no dia 15 e foram sustentadas por 24 semanas em ambos os grupos de lumacaftor-ivacaftor. Adicionalmente, reduções clinicamente significativas das taxas de exacerbações pulmonares definidas por protocolo foram observadas em ambos os grupos de lumacaftor-ivacaftor. A incidência de EAs foi semelhante nos grupos lumacaftor-ivacaftor e placebo. Os EAs relatados com maior frequência nos grupos de lumacaftor-ivacaftor foram de natureza respiratória. Em um estudo de extensão (KONSTAN et al., 2017), verificou-se que, em longo prazo, o uso de lumacaftor/ivacaftor apresentou um perfil de segurança consistente, com uma baixa de 42% na taxa de ppVEF, assegurando melhora da maioria dos pacientes.

Adicionalmente, uma análise combinada dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT (WAINWRIGHT et al., 2015) demonstrou que o tratamento combinado realizado com lumacaftor/ivacaftor beneficia pacientes portadores de FC homocigotos para a mutação F508del independentemente do nível de acometimento da função pulmonar.

Sabe-se, ainda, que o tratamento da FC em pacientes entre 6 e 11 anos com lumacaftor/ivacaftor foi bem tolerado na população avaliada, apresentando melhoras dos índices de *clearance* pulmonar, dos níveis de cloro no suor e na qualidade de vida relacionada à saúde desses após as 24 semanas de estudo. (MILLA et al., 2017a; RATJEN et al., 2017) Adicionalmente, o uso de lumacaftor/ivacaftor foi bem tolerado, em cenário de mundo real, mesmo após cerca de 11 meses do tratamento de pacientes com FC com idade \geq 12 anos. (JENNINGS et al., 2017)

Em relação às evidências econômicas, a utilização do tratamento com lumacaftor/ivacaftor levou a um aumento nos anos de vida e no QALY em pacientes portadores da mutação F508del homocigótica para FC. (DILOKTHORNSAKUL; PATIDAR; CAMPBELL, 2017)

Com base nos achados previamente descritos, destaca-se que lumacaftor/ivacaftor representa uma importante opção terapêutica para os pacientes com FC e homocigotos para a mutação F508del, que atualmente não possuem, dentro do contexto do SUS, uma alternativa ao tratamento paliativo.

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.

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.
- 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.
- ARENDS, A. M.; PETTIT, R. S. Profile of lumacaftor/ivacaftor combination: potential in the treatment of cystic fibrosis. **Orphan Drugs: Research and Reviews**, v. 5, p. 61–68, 2015.
- 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.
- AURORA, P. et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 183, n. 6, p. 752–8, mar. 2011.
- AUSTRALIAN GOVERNMENT. DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING. THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION (TGA). **AUSTRALIAN PI – ORKAMBI (LUMACAFITOR AND IVACAFITOR) TABLETS AND GRANULES**. Disponível em: <<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2016-PI-01411-1&d=201908141016933>>.
- 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.
- BOYLE, M. P. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, n. 7, p. 527–538, 2014.
- 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.
- C. Solem, M. Vera-Llonch, M. Tai e L. O’Callaghan, “Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation,” ISPOR21st Annual International Meeting, Washington, . [s.d.].
- 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.

CHILVERS, M. et al. **Long-Term Safety and Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Therapy in Patients Aged 6-11 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation Results**. Liverpool, United Kingdom: 42nd Annual European Cystic Fibrosis Conference (ECFS), 2019

CLANCY, J. P. et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. **Thorax**, v. 67, n. 1, p. 12–18, 2012.

COGEN, J. et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. **Pediatric pulmonology**, v. 50, n. 8, p. 763–70, ago. 2015.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. **Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2013 Annual Data Report to the Center Directors**. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2014.

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.

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 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.; PATIDAR, M.; CAMPBELL, J. D. Forecasting the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients with Homozygous phe508del Mutation. **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 20, n. 10, p. 1329–1335, 2017.

ELBORN, J. S. **How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis? Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, jun. 2007.

ELBORN, J. S. et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 8, p. 617–626, 2016.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Orkambi film-coated tablets [Bula]**, [s.d.].

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.

G. Sawicki, M. Konstan, E. McKone e et. al., “Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation.,” American Thoracic Society International Conference, pp. May 19-24, Washington, DC, USA., 2017. [s.d.].

GENERICIS 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.

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/>>.

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.

HABIB, A. et al. **Clinical Efficacy and Safety of CFTR-Directed Therapies in Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis**. American Thoracic Society 2018 International Conference. **Anais...2018**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS). **ORKAMBI (lumacaftor / ivacaftor), CFTR gene corrector and potentiator**. Disponível em: <https://www.has-sante.fr/jcms/c_2889886/en/orkambi>.

HEALTH CANADA. **ORKAMBI®**. Disponível em: <https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048664.PDF>.

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. et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 3, p. 388–391, 2017.

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.

JENNINGS, M. T. et al. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. 11, p. 1662–1666, nov. 2017.

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.

KNOX, C. et al. WS12-3 Real-world outcomes among patients with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in 2017: an interim analysis of data from the US CF Foundation Patient Registry (CFFPR). **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, p. S22–S23, 1 jun. 2019.

KONSTAN, M. et al. **Evidence of reduction in annual rate of FEV1 decline and sustained benefits with lumacaftor and ivacaftor (Orkambi) in patients (pts) with CF homozygous for F508del-CFTR,” em North American Cystic Fibrosis Confer.** 30 th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. **Anais...Orlando**: 2016

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. **Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study.** **The Lancet. Respiratory medicine**, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011037>>

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.

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis. **The Medical Letter on Drugs and Therapeutics**, v. 58, p. 41–2, 2016.

M. Konstan, E. McKone, R. Moss e et. al., “Evidence of reduction in annual rate of FEV1 decline and sustained benefits with lumacaftor and ivacaftor (Orkambi) in patients (pts) with CF homozygous for F508del-CFTR,” em North American Cystic Fibrosis Confer. [s.d.].

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.

MAYER, M. Lumacaftor-ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis: behind the ‘breakthrough’. **Evid Based Med**, v. 1, p. 1–4, 2015.

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.

MILLA, C. E. et al. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 7, p. 912–920, 2017a.

MILLA, C. E. et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 195, n. 7, p. 912–920, abr. 2017b.

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). **Registro ANVISA: Orkambi.**

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.

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.

ORAL, U. S. O. I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO. p. 1–38, 2018.

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. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, n. 7, p. 557–567, 2017.

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.

ROWE, S. M. et al. **Lumacaftor/Ivacaftor Treatment of Patients with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR.** **Annals of the American Thoracic Society**, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27898234>>

ROYAL BROMPTON AND HAREFIELD NHSFT. **Clinical guideline 9: transplant assessment. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis.** [s.l.: s.n.].

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.

SANDERS, D. B. et al. Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 184, n. 7, p. 816–21, out. 2011.

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. et al. **Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation**. American Thoracic Society International Conference. **Anais...**Washington (DC): 2017

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). **Critical appraisal: Notes and checklists**.

SLY, P. D. et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 180, n. 2, p. 146–152, jul. 2009.

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.].

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.

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). **FDA approves new treatment for cystic fibrosis**.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug Approval Package: ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor)**. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211358Orig1s000TOC.cfm>. Acesso em: 25 jun. 2019b.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Orkambi (lumacaftor/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. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 69, n. 1, p. 39–45, jan. 2014.
- VERTEX FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. **Orkambi (lumacaftor/ ivacaftor) [Bula]**São Paulo, 2018.
- WAGENER, J. S. et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. **Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, v. 17, n. 4, p. 503–510, jul. 2018.
- WAINWRIGHT, C. E. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 3, p. 220–31, jul. 2015.
- 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.
- WIEL, E. VAN DER et al. Clinical validation of an evidence-based method to adjust Pancreatic Enzyme Replacement Therapy through a prospective interventional study in paediatric patients with Cystic Fibrosis. p. 1–16, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS** GenovaWHO Press, , 2002.
- ZORGINSTITUUT NEDERLAND. Guideline for economic evaluations in healthcare. 2016.



ANEXO 1. BULA DO ORKAMBI

ORKAMBI[®]

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Comprimidos

revestidos 100/125 mg

200/125 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ORKAMBI®

Lumacaftor ivacaftor

APRESENTAÇÕES

ORKAMBI® comprimidos revestidos de 100/125 mg: Embalagem com 4 cartuchos, totalizando 112 comprimidos.

ORKAMBI® comprimidos revestidos de 200/125 mg: Embalagem com 4 cartuchos, totalizando 112 comprimidos.

Os comprimidos de lumacaftor/ivacaftor são embalados em um blíster termoformado (policlorotrifluoroetileno [PCTFE]) com uma cobertura de folha de alumínio na parte posterior. Há quatro comprimidos em cada blíster. São incluídos sete blísteres em cada cartucho semanal (28 comprimidos).

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

ORKAMBI® 100/125 mg: cada comprimido contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, acetato e succinato de hipromelose, estearato de magnésio, povidona, laurilsulfato de sódio, vermelho carmina E120, azul brilhante 133 laca de alumínio, 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.

ORKAMBI® 200/125 mg: cada comprimido contém 200 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, acetato e succinato de hipromelose, estearato de magnésio, povidona, laurilsulfato de sódio, vermelho carmina E120, azul brilhante 133 laca de alumínio, 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

ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) é indicado para o tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais e que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*).

A eficácia e a segurança de ORKAMBI® não foram estabelecidas em pacientes com FC que não são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos em pacientes com FC que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104) – Estudos Pivotal em pacientes com 12 anos de idade ou mais

A eficácia de lumacaftor/ivacaftor em pacientes com FC que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* foi avaliada em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em 1.108 pacientes com FC clinicamente estáveis, dos quais 737 pacientes foram randomizados e tratados com lumacaftor/ivacaftor. Os pacientes nos dois estudos foram randomizados em uma razão de 1:1:1 para receberem 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (q12h), 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h, ou placebo. Os pacientes administraram o medicamento em estudo com alimentos contendo gorduras durante 24 semanas, além das terapias prescritas para a FC (por exemplo, broncodilatadores, antibióticos inalatórios, alfadornase e solução salina hipertônica). Os pacientes desses estudos foram elegíveis para serem transferidos para um estudo de extensão cego.

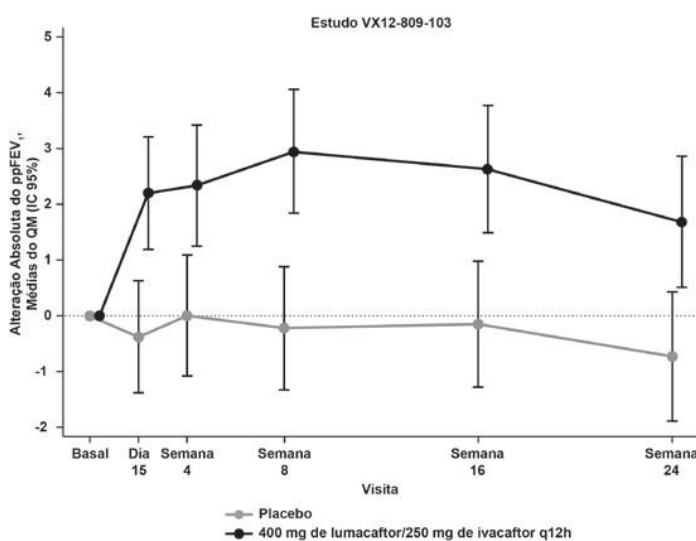
O Estudo VX12-809-103 avaliou 549 pacientes com FC que tinham 12 anos de idade ou mais (idade média: 25,1 anos) com um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) previsto em porcentagem (ppVEF₁) na triagem entre 40-90 (ppVEF₁ médio de 60,7 no período basal [intervalo: 31,1 a 94,0]). O Estudo VX12-809-104 avaliou 559 pacientes com 12 anos de idade ou mais (idade média: 25,0 anos) com ppVEF₁ na triagem entre 40-90 (ppVEF₁ médio de 60,5 no período basal [intervalo: 31,3 a 99,8]). Os pacientes com histórico de colonização com organismos associados a um declínio mais rápido no estado pulmonar, tais como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*, ou que apresentaram 3 ou mais testes da função hepática anormais na triagem (ALT, AST, fosfatase alcalina, GGT ≥ 3 vezes o limite superior do normal [LSN] ou bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN) foram excluídos.

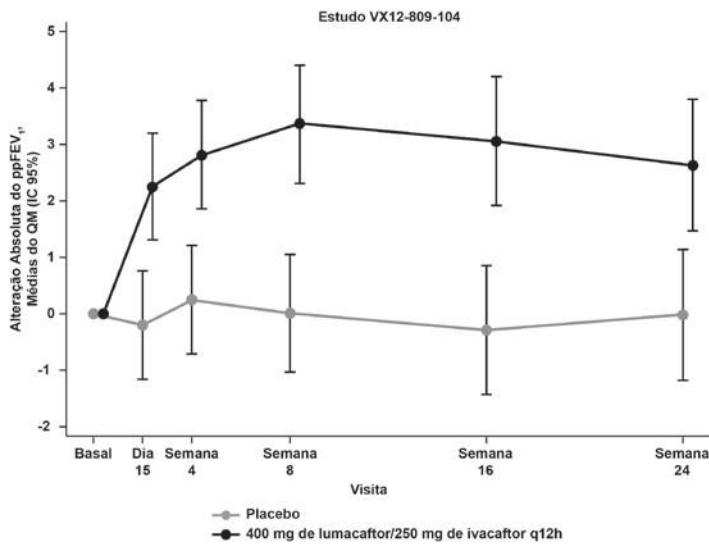
O *endpoint* primário de eficácia em ambos os estudos consistiu na alteração absoluta do ppVEF₁ na Semana 24 em relação ao valor basal, avaliada como a média dos efeitos do tratamento na Semana 16 e na Semana 24. Outras variáveis de eficácia incluíram a alteração relativa do ppVEF₁ na Semana 24 em

relação ao valor basal, avaliada como a média dos efeitos do tratamento na Semana 16 e na Semana 24; a alteração absoluta do índice de massa corporal (IMC) na Semana 24 em relação ao valor basal; a **alteração absoluta no Domínio Respiratório pelo Questionário de Fibrose Cística Revisado (CFQ-R) na Semana 24 em relação ao valor basal; a proporção de pacientes que obtiveram uma alteração relativa $\geq 5\%$ do ppVEF₁ na Semana 24 em relação ao valor basal; e o número de exacerbações pulmonares (incluindo as que exigiram hospitalização ou terapia antibiótica intravenosa) até a Semana 24.**

Nos dois estudos, o tratamento com lumacaftor/ivacaftor resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ (Tabela 1). A diferença de tratamento entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e placebo para a alteração absoluta média (IC de 95%) em ppVEF₁ na Semana 24 em relação ao valor basal (avaliada como a média dos efeitos do tratamento na Semana 16 e na Semana 24) foi de 2,6 pontos percentuais (1,2; 4,0) no Estudo VX12-809-103 (P=0,0003) e 3,0 pontos percentuais (1,6; 4,4) no Estudo VX12-809-104 (P<0,0001). A melhora média no ppVEF₁ foi rápida no início (Dia 15) e sustentada ao longo do período de tratamento de 24 semanas (Figura 1). Observaram-se melhoras no ppVEF₁, independentemente da idade, gravidade da doença, sexo e região geográfica. Os estudos de Fase 3 de lumacaftor/ivacaftor incluíram 81 pacientes com ppVEF₁ <40 no período basal (incluindo 29 pacientes que receberam 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h). A diferença de tratamento nesse subgrupo foi comparável àquela observada em pacientes com o ppVEF₁ ≥ 40 . Vide Tabela 1 para um resumo de desfechos primários e secundários nos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104.

FIGURA 1: ALTERAÇÃO ABSOLUTA DO VEF₁ PREVISTO EM PORCENTAGEM EM CADA VISITA EM RELAÇÃO AO VALOR BASAL NO ESTUDO VX12-809-103 E ESTUDO VX12-809-104





QM, quadrados mínimos; q12h, a cada 12 horas.

		Estudo VX12-809-103		Estudo VX12-809-104		Agrupados (Estudo VX12-809-103 e Estudo VX12-809-104)	
		Placebo (N=184)	400 mg de LUM/250 mg de IVA q12h (N=182)	Placebo (N=187)	400 mg de LUM/250 mg de IVA q12h (N=187)	Placebo (N=371)	400 mg de LUM/250 mg de IVA q12h (N=369)
Alteração absoluta do ppVEF₁ na Semana 24[†] (pontos percentuais)	Diferença de tratamento	-	2,6 (P=0,0003) [‡]	-	3,0 (P<0,0001) [‡]	-	2,8 (P<0,0001)
	Alteração intragrupo	-0,44 (P=0,4002)	2,2 (P<0,0001)	-0,15 (P=0,7744)	2,9 (P<0,0001)	-0,32 (P<0,3983)	2,5 (P<0,0001)
Alteração relativa do ppVEF₁ na Semana 24[†] (%)	Diferença de tratamento	-	4,3 (P=0,0006) [‡]	-	5,3 (P<0,0001) [‡]	-	4,8 (P<0,0001)
	Alteração intragrupo	-0,34 (P=0,7113)	4,0 (P<0,0001)	0 (P=0,9983)	5,3 (P<0,0001)	-0,17 (P=0,8030)	4,6 (P<0,0001)
Alteração absoluta do IMC na Semana 24 (kg/m²)	Diferença de tratamento	-	0,13 (P=0,1938)	-	0,36 (P<0,0001) [‡]	-	0,24 (P=0,0004)
	Alteração intragrupo	0,19 (P=0,0065)	0,32 (P<0,0001)	0,07 (P=0,2892)	0,43 (P<0,0001)	0,13 (P=0,0066)	0,37 (P<0,0001)
Alteração absoluta da	Diferença de tratamento	-	1,5 (P=0,3569)	-	2,9 (P=0,0736)	-	2,2 (P=0,0512)

Pontuação do Domínio Respiratório pelo CFQR na Semana 24 (pontos)	Alteração intragrupo	1,1 ($P=0,3423$)	2,6 ($P=0,0295$)	2,8 ($P=0,0152$)	5,7 ($P<0,0001$)	1,9 ($P=0,0213$)	4,1 ($P<0,0001$)
--	----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Proporção de pacientes com uma alteração relativa $\geq 5\%$ do ppVEF ₁ usando a média da Semana 16 e Semana 24	%	22%	37%	23%	41%	22%	39%
Razão d e probabilidade	–	–	2,06 (<i>P</i> =0,0023)	–	2,38 (<i>P</i> =0,0001)	–	2,22 (<i>P</i> <0,0001)
Número de exacerbações pulmonares até a Semana 24	Nº de eventos (taxa por 48 semanas)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Razão entre taxas	–	0,66 (<i>P</i> =0,0169)	–	0,57 (<i>P</i> =0,0002)	–	0,61 (<i>P</i> <0,0001)
<p>* Em cada estudo, foi realizado um procedimento hierárquico de testes dentro em cada braço de tratamento ativo para os <i>endpoints</i> primários e secundários vs. placebo; em cada etapa, <i>P</i>≤0,0250 e todos os testes anteriores que também satisfizessem esse nível de significância eram necessários para a significância estatística.</p> <p>† Como avaliado conforme a média dos efeitos de tratamento na Semana 16 e Semana 24.</p> <p>‡ Indica uma significância estatística confirmada no procedimento hierárquico de testes.</p>							

Em ambos os estudos, uma dose de 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h também foi estudada e resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁. A diferença de tratamento entre 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h e placebo para a alteração absoluta média (IC de 95%) do ppVEF₁ na Semana 24 em relação ao valor basal (avaliada como a média dos efeitos do tratamento na Semana 16 e na Semana 24) foi de 4,0 pontos percentuais (2,62; 5,44) no Estudo VX12-809-103 (*P*<0,0001) e 2,6 pontos percentuais (1,18; 4,06) no Estudo VX12-809-104 (*P*=0,0004).

Na Semana 24, a proporção de pacientes que permaneceram sem exacerbações pulmonares foi significativamente mais elevada nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo. Na análise agrupada, a razão entre taxas de exacerbações até a Semana 24 em indivíduos tratados com lumacaftor/ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h; n=369) foi de 0,61 (*P*<0,0001), representando uma redução de 39% em relação ao placebo. A taxa de eventos por ano, anualizada para 48 semanas, foi de 0,70 no grupo de lumacaftor/ivacaftor e de 1,14 no grupo de placebo. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor diminuiu significativamente o risco de exacerbações que exigiam hospitalização *versus* placebo em 61% (razão entre taxas=0,39, *P*<0,0001; taxa de eventos por 48 semanas de 0,17 com lumacaftor/ivacaftor e 0,45 com placebo) e reduziu as exacerbações que exigiam tratamento com antibióticos por via intravenosa em 56% (razão entre taxas = 0,44, *P*<0,0001; taxa de eventos por 48 semanas de 0,25 com lumacaftor/ivacaftor e 0,58 com placebo).

ESTUDO EM PACIENTES COM FC QUE SÃO HETEROZIGOTOS PARA A MUTAÇÃO *F508DEL* NO GENE *CFTR* (ESTUDO VX09-809-102, COORTE 4)

O Estudo VX09-809-102 (Coorte 4) foi um estudo de Fase 2, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 125 pacientes com FC com 18 anos ou mais que tinham um ppVEF₁ de 40 a 90, inclusive, e apresentavam a mutação *F508del* em um alelo mais um segundo alelo com uma mutação prevista para resultar na falta de produção de CFTR ou de CFTR não responsivo ao ivacaftor *in vitro*.

Os pacientes receberam 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h (n=62) ou placebo q12h (n=63), além de suas terapias prescritas para a FC. A idade mediana dos pacientes incluídos era de 28 anos, e o ppVEF₁ médio basal era de 61,47. Os pacientes com histórico de colonização com organismos, tais como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*, ou que apresentaram 3 ou mais testes da função hepática anormais (ALT, AST, fosfatase alcalina, GGT ≥ 3 vezes o LSN ou bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN) foram excluídos.

O *endpoint* primário foi a melhora na função pulmonar, conforme determinado pela alteração absoluta média do ppVEF₁ no Dia 56 em relação ao valor basal. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor não resultou em melhora significativa no ppVEF₁ em relação ao placebo em pacientes com FC heterozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (diferença de tratamento de 0,60 [P=0,5978]). Não houve diferenças significativas entre os pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo para os seguintes *endpoints* secundários: alteração relativa do ppVEF₁, IMC e peso. No entanto, houve uma alteração nominal estatisticamente significativa na pontuação de sintoma respiratório da FC.

ESTUDO VX12-809-105: ESTUDO DE EXTENSÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA EM LONGO PRAZO

Um estudo de extensão de Fase 3, de grupos paralelos, multicêntrico foi realizado em pacientes com FC e com 12 anos de idade ou mais que incluiu pacientes dos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104. Dos 1.108 pacientes que receberam qualquer tratamento no Estudo VX12-809-103 ou Estudo VX12-809-104, 1.029 (93%) receberam tratamento ativo no Estudo VX12-809-105 por até 96 semanas adicionais (ou seja, até um total de 120 semanas). A análise de eficácia primária desse estudo de extensão incluiu dados até a Semana 72 do Estudo VX12-809-105, com uma análise de sensibilidade que incluiu dados até a Semana 96 do Estudo VX12-809-105. Esse estudo de extensão foi desenhado para avaliar a segurança e eficácia do tratamento em longo prazo de lumacaftor/ivacaftor.

A alteração absoluta no ppVEF₁ observada em pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor no Estudo VX12-809-103 ou Estudo VX12-809-104 manteve-se acima do valor basal após 96 semanas adicionais durante o Estudo VX12-809-105. Pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor durante 24 semanas no Estudo VX12-809-103 ou Estudo VX12-809-104 continuaram apresentando melhora no IMC ao longo do Estudo VX12-809-105. A alteração absoluta na pontuação de domínio respiratório CFQ-R (pontos) para pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor durante 24 semanas no Estudo VX12-809-103 ou Estudo VX12-809-104 manteve-se

acima do valor basal após 96 semanas adicionais durante o Estudo VX12- 809-105. Ao longo da Semana 96 de extensão, a taxa anualizada de exacerbação pulmonar permaneceu baixa nos pacientes que continuaram no tratamento ativo dos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104. Para os pacientes que passaram do placebo para o tratamento ativo, a taxa foi reduzida para um nível similar (veja a Tabela 1). Os resultados do Estudo VX12-809-105 são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Efeito de lumacaftor/ivacaftor em longo prazo no Estudo VX12-809-105*				
Endpoint	Transição de Placebo para 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h (N=176)**		400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h (N=369)†	
	Médias dos QM de (IC de 95%)	Valor P	Médias dos QM (IC de 95%)	Valor de P
Alteração absoluta de ppVEF₁ em relação ao valor basal				
Semana de Extensão 72				
	1,5 (0,2; 2,9)	0,0254	0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Semana de Extensão 96				
	0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495	0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Alteração relativa de ppVEF₁ em relação ao valor basal				
Semana de Extensão 72				
	2,6 (0,2; 5,0)	0,0332	1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Semana de Extensão 96				
	1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415	1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Alteração absoluta do IMC (kg/m²) em relação ao valor basal				
Semana de Extensão 72				
	0,62 (0,45; 0,79)	<0,0001	0,69 (0,56; 0,81)	<0,0001
Semana de Extensão 96				
	0,76 (0,56; 0,97)	<0,0001	0,96 (0,81; 1,11)	<0,0001
Alteração absoluta na pontuação de domínio respiratório CFQ-R (pontos)				
Semana de Extensão 72				
	3,3 (0,7; 5,9)	0,0124	5,7 (3,8; 7,5)	<0,0001

Semana de Extensão 96	0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665	3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
-----------------------	--------------------	--------	-------------------	--------

Número de exacerbações pulmonares (eventos)** † ‡				
Número de eventos por paciente-ano (IC de 95%)	0,69 (0,56; 0,85)		0,65 (0,56; 0,75)	
Número de eventos que exigem hospitalização	0,24 por paciente-ano (IC de 95%) (0,22; 0,40)		0,30 (0,19;	
0,29)				
Número de eventos que exigem antibióticos por ano (IC de 95%)	0,32 (0,29; 0,49)		0,37 (0,26;	
<p>* Um total de 82% (421 dos 516 pacientes elegíveis) completaram 72 semanas deste estudo; 42% completaram 96 semanas. A maioria dos pacientes descontinuou por razões diferentes de segurança.</p> <p>** Para os pacientes recrutados dos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104 (grupo de placebo para lumacaftor/ivacaftor), a exposição total foi de até 96 semanas.</p> <p>† Para os pacientes recrutados dos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104 (grupo de lumacaftor/ivacaftor para lumacaftor/ivacaftor), a exposição total foi de até 120 semanas.</p> <p>‡ A taxa de evento por paciente-ano foi anualizada para 48 semanas.</p>				

ESTUDO VX13-809-011 (PARTE B): ESTUDO PIVOTAL DE SEGURANÇA E TOLERABILIDADE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FC ENTRE 6 E 11 ANOS HOMOZIGOTOS PARA A MUTAÇÃO *F508DEL* NO GENE *CFTR*

O perfil farmacocinético, segurança e eficácia de lumacaftor/ivacaftor em pacientes entre 6 e 11 anos com FC, homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, são embasados por evidências de estudos adequados e bem controlados de lumacaftor/ivacaftor em pacientes com 12 anos de idade ou mais (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104), com dados adicionais de um estudo clínico de Fase 3 de 24 semanas, aberto em 58 pacientes entre 6 e 11 anos (Estudo VX13-809-011, Parte B).

O Estudo VX13-809-011 (Parte B) avaliou indivíduos entre 6 e 11 anos na triagem, com ppVEF₁ ≥ 40 e peso > 15 kg na triagem. Os indivíduos apresentaram um ppVEF₁ médio no valor basal de 91,4 (intervalo: 55 a 122,7) e um LCl_{2,5} médio no valor basal de 9,99.

Os pacientes receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas com alimentos contendo gorduras durante 24 semanas, além das terapias prescritas para a FC (por exemplo, broncodilatadores,

antibióticos inalatórios, alfadornase e solução salina hipertônica). Para avaliar os efeitos na ausência do medicamento, os pacientes tiveram uma visita de acompanhamento de segurança após um período de *washout* de 2 semanas.

Os *endpoints* secundários avaliados foram a alteração absoluta média de cloreto no suor no Dia 15 e na Semana 4 em relação ao valor basal, alteração absoluta no peso, índice de massa corporal (IMC), altura e seus escore-z, Questionário de Fibrose Cística Revisado (CFQ-R) em 24 semanas em relação ao valor basal de tratamento e alteração absoluta de cloreto no suor da Semana 24 à Semana 26. O índice de depuração pulmonar (LCl_{2,5}) foi avaliado como um *endpoint* exploratório. A espirometria (ppVEF₁) foi avaliada como um *endpoint* de segurança planejado. Esses resultados são apresentados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Efeito de lumacaftor/ivacaftor nos <i>endpoints</i> no Estudo VX13-809-011 (Parte B)	
Alterações absolutas na média dos QM em relação ao valor basal	
<i>Endpoint</i>	Semana 24 (N=58)
<i>Endpoints secundários</i>	
IMC (kg/m ²)	0,64 kg/m ² (P<0,0001)
IMC por escore-z de idade (unidade)	0,15 (P<0,0001)
Peso (kg)	2,6 kg (P<0,0001)
Peso por escore-z de idade (unidade)	0,13 (P<0,0001)
Altura (cm)	2,9 cm (P<0,0001)
Altura por escore-z de idade	0,03 (P=0,2249)
Pontuação de domínio respiratório CFQ-R (Pontos)	5,4 (P=0,0085)
<i>Outros endpoints</i>	
ppVEF ₁ (Pontos percentuais) na Semana 24*	2,5 (P=0,0671)
ppVEF ₁ (Pontos percentuais) da Semana 24 à Semana 26†	-3,2 (P=0,0003)
<i>Endpoint exploratório</i>	
Índice de depuração pulmonar (LCl _{2,5})	-0,88 (P=0,0018)
* Avaliado como um <i>endpoint</i> de segurança planejado e também como um <i>endpoint</i> Farmacodinâmico na Semana 24 e na Semana 26. †Após um período de <i>washout</i> de 2 semanas.	

ESTUDO VX14-809-109: ESTUDO PIVOTAL EM PACIENTES DE 6 A 11 ANOS COM FC QUE SÃO HOMOZIGOTOS PARA A MUTAÇÃO F508DEL NO GENE CFTR

O Estudo VX14-809-109 foi um estudo clínico de Fase 3 de 24 semanas, controlado por placebo em 204 pacientes com FC de 6 a 11 anos de idade (idade média de 8,8 anos). O Estudo VX14-809-109 avaliou

indivíduos com índice de depuração pulmonar ($LCI_{2,5}$) $\geq 7,5$ na visita inicial de triagem ($LCI_{2,5}$ médio de 10,28 no valor basal [intervalo: 6,55 a 16,38]) e $ppVEF_1 \geq 70$ na triagem ($ppVEF_1$ médio de 89,8 no valor basal [intervalo: 48,6 a 119,6]). Os pacientes receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (N=103) ou placebo (N=101), além de suas terapias prescritas para a FC. Os pacientes, que apresentaram 2 ou mais testes anormais de função hepática (ALT, AST, fosfatase alcalina, GGT ≥ 3 vezes o LSN), ou ALT ou AST >5 vezes o LSN, ou bilirrubina total >2 vezes o LSN, foram excluídos.

O *endpoint* primário de eficácia foi a alteração absoluta no $LCI_{2,5}$ em relação ao valor basal até a Semana 24. Os *endpoints* secundários principais incluíram a alteração absoluta média de cloreto no suor no Dia 15 e na Semana 4 e na Semana 24 em relação ao valor basal, alteração absoluta do IMC na Semana 24 em relação ao valor basal, alteração absoluta no domínio respiratório CFQ-R durante a Semana 24 em relação ao valor basal. Esses resultados são apresentados na Tabela 4 abaixo:

Tabela 4: Resumo de <i>endpoints</i> primários e secundários principais no Estudo VX14-809-109			
		Placebo (N=101)	200 mg de LUM/ 250 mg de IVA q12h (N=103)
<i>Endpoint</i> primário			
Alteração absoluta no índice de depuração pulmonar ($LCI_{2,5}$) desde o valor basal até a Semana 24	Diferença de tratamento	–	-1,09 ($P < 0,0001$)
	Alteração intragrupo	0,08 ($P = 0,5390$)	-1,01 ($P < 0,0001$)
<i>Endpoints</i> secundários principais*			
Alteração absoluta no IMC na Semana 24 (kg/m^2)	Diferença de tratamento	–	0,11 ($P = 0,2522$)
	Alteração intragrupo	0,27 ($P = 0,0002$)	0,38 ($P < 0,0001$)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório CFQ-R durante a Semana 24 (pontos)	Diferença de tratamento	–	2,5 ($P = 0,0628$)
	Alteração intragrupo	3,0 ($P = 0,0035$)	5,5 ($P < 0,0001$)
* O estudo incluiu <i>endpoints</i> secundários principais e outros <i>endpoints</i> secundários			

O VEF_1 previsto em porcentagem também foi avaliado como outro *endpoint* secundário clinicamente significativo. Nos pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor, a diferença de tratamento para a alteração absoluta em $ppVEF_1$ do valor basal até a Semana 24 foi de 2,4 ($P = 0,0182$).

3. CARACTERÍSTICAS

FARMACOLÓGICAS PROPRIEDADES

FARMACODINÂMICAS

- **Mecanismo de ação**

A proteína CFTR é um canal de cloreto presente na superfície de células epiteliais de vários órgãos. A mutação *F508del* afeta a proteína CFTR de várias maneiras, causando principalmente um defeito no processamento e tráfego celulares, que reduz a quantidade de CFTR na superfície celular. A pequena quantidade de *F508del*-CFTR que atinge a superfície celular tem uma probabilidade baixa de abertura do canal (defeito de *gating* do canal). Lumacaftor é um corretor da CFTR que atua diretamente sobre a *F508del*-CFTR para melhorar o seu processamento e tráfego celulares, aumentando, assim, a quantidade de CFTR funcional na superfície celular. Ivacaftor é um potencializador da CFTR que facilita o aumento do transporte de cloreto, potencializando a probabilidade de abertura do canal (ou *gating*) da proteína CFTR na superfície celular. O efeito combinado de lumacaftor e ivacaftor produz um aumento da quantidade e da função de *F508del*-CFTR na superfície celular, resultando no aumento do transporte de íons cloreto.

- **EFEITOS FARMACODINÂMICOS**

- **Efeitos no teor de cloreto no suor:**

As alterações de cloreto no suor em resposta ao lumacaftor isolado ou em associação com ivacaftor foram avaliadas em dois estudos clínicos de Fase 2, em pacientes com FC com 18 anos de idade ou mais que eram homozigotos para a mutação *F508del*. No estudo clínico inicial de Fase 2, duplo-cego, controlado por placebo, 89 pacientes receberam lumacaftor ou placebo uma vez ao dia durante 28 dias. A diferença de tratamento entre o lumacaftor e o placebo na alteração média de cloreto no suor do valor basal até o Dia 28 foi estatisticamente significativa para os 2 grupos de maior dose de lumacaftor: -6 mmol/L (IC de 95%: -12; -0,01) para 100 mg de lumacaftor uma vez ao dia e -8 mmol/L (IC de 95%: -14, -2) para 200 mg de lumacaftor uma vez ao dia.

No segundo estudo clínico de Fase 2, duplo-cego, controlado por placebo, 76 pacientes (homozigotos para *F508del*) receberam lumacaftor isolado por 28 dias e depois por 28 dias em associação com ivacaftor, e 27 pacientes (homozigotos ou heterozigotos para *F508del*) receberam placebo. A diferença de tratamento entre lumacaftor/ivacaftor e placebo, avaliada como a alteração média de cloreto no suor do valor basal até o Dia 56, foi estatisticamente significativa para os três grupos de maior dose de lumacaftor: -10 mmol/L (IC de 95%: -15, -4) para 400 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h, -10 mmol/L (IC de 95%: -15, -4) para 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h e -11 mmol/L (IC de 95%: -18, -4) para 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h.

As alterações de cloreto no suor em resposta ao lumacaftor/ivacaftor também foram avaliadas em um estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, aberto (Estudo VX13-809-011, Parte B) em 58 pacientes com FC de 6 a 11 anos (homozigotos para *F508del*) que receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h por 24 semanas. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor demonstrou uma redução de cloreto no suor a partir do Dia 15, que foi sustentada ao longo da Semana 24. A alteração absoluta da média dos QM

intragrupo em relação ao valor basal de cloreto no suor foi de -20,4 mmol/L (IC de 95%: -23,9, -16,9; $P<0,0001$) no Dia 15 e -24,8 mmol/L (IC de 95%: -29,1; -20,5; $P<0,0001$) na Semana 24. Além disso, o cloreto no suor também foi avaliado após um período de *washout* de 2 semanas para avaliar a resposta na ausência do medicamento. A alteração absoluta da média dos QM intragrupo de cloreto no suor da Semana 24 à Semana 26 após o período de *washout* de 2 semanas foi de 21,3 mmol/L (IC de 95%: 18,6; 24,0; $P<0,0001$). Essa alteração representa um retorno ao valor basal após o *washout* do tratamento.

Foram avaliadas as alterações de cloreto no suor em resposta ao lumacaftor/ivacaftor como parte de um estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, controlado por placebo (Estudo VX14-809-109) em 204 pacientes (103 receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas e 101 receberam placebo) com FC de 6 a 11 anos de idade que eram homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa de cloreto no suor em comparação com o placebo, que foi sustentada ao longo de 24 semanas de tratamento. A diferença de tratamento (média de QM) de cloreto no suor para a alteração absoluta média no Dia 15 e na Semana 4, em comparação com o placebo, foi de -20,8 mmol/L (IC de 95%: -23,4; -18,2; $P<0,0001$). A diferença de tratamento (média de QM) de cloreto no suor para a alteração absoluta na Semana 24 foi de -24,9 mmol/L ($P<0,0001$), em comparação com o placebo.

○ **EFEITOS CARDIOVASCULARES:**

– **Diminuição da frequência cardíaca**

Durante os estudos de Fase 3, controlados por placebo, de 24 semanas, foi observada uma diminuição máxima de 6 batimentos por minuto (bpm) na frequência cardíaca média desde o período basal no Dia 1 e no Dia 15. Após a Semana 4, a alteração média da frequência cardíaca variou de 1 a 2 bpm abaixo dos valores basais entre os pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor. A porcentagem de pacientes com valores da frequência cardíaca <50 bpm em tratamento foi de 11% para os pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor em comparação com 4,9% para os pacientes que receberam placebo.

– **EFEITO NO INTERVALO QT**

O efeito de doses múltiplas de 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h e 1000 mg de lumacaftor uma vez ao dia/450 mg de ivacaftor q12h no intervalo QTc foi avaliado em um estudo do intervalo QT, randomizado, controlado por medicamento ativo (400 mg de moxifloxacino) e por placebo, paralelo em 168 indivíduos saudáveis. Não foram observadas alterações significativas do intervalo QTc nos grupos de doses de 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h ou 1000 mg de lumacaftor uma vez ao dia/450 mg de ivacaftor q12h.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A exposição (AUC) de lumacaftor é aproximadamente 2 vezes mais elevada em voluntários adultos saudáveis quando comparada com a exposição em pacientes com FC. A exposição ao ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e pacientes com FC. Após a administração duas vezes ao

dia, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de lumacaftor e ivacaftor em indivíduos saudáveis foram geralmente atingidas após cerca de 7 dias de tratamento, com uma razão de acúmulo de aproximadamente 1,9 para o lumacaftor. A exposição no estado de equilíbrio de ivacaftor é mais baixa do que a exposição do Dia 1 devido ao efeito de indução de CYP3A do lumacaftor.

Após a administração oral de 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h em um estado alimentado, as médias no estado de equilíbrio (DP) da AUC_{0-12h} e da $C_{máx}$ foram de 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente para o lumacaftor e de 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente para o ivacaftor. Após a administração oral de 150 mg de ivacaftor isolado q12h em um estado alimentado, as médias no estado de equilíbrio (DP) da AUC_{0-12h} e da $C_{máx}$ foram de 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e de 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente.

• **ABSORÇÃO**

Após doses orais múltiplas de lumacaftor, a exposição de lumacaftor aumentou, em geral, de forma proporcional à dose em um intervalo de 50 mg à 1000 mg a cada 24 horas. A exposição de lumacaftor aumentou aproximadamente duas vezes quando administrado com alimentos contendo gorduras em relação às condições de jejum. O $t_{máx}$ mediano (intervalo) de lumacaftor é de aproximadamente 4,0 horas (2,0; 9,0) no estado alimentado.

Após a administração de doses orais múltiplas de ivacaftor em associação com lumacaftor, a exposição ao ivacaftor geralmente aumentou com doses de 150 mg a cada 12 horas a 250 mg a cada 12 horas. A exposição ao ivacaftor, quando administrado em associação com lumacaftor, aumentou aproximadamente três vezes quando administrado com alimentos contendo gorduras. Portanto, lumacaftor/ivacaftor deve ser administrado com alimentos contendo gorduras. O $t_{máx}$ mediano (intervalo) de ivacaftor é de aproximadamente 4,0 horas (2,0; 6,0) no estado alimentado.

• **DISTRIBUIÇÃO**

A ligação de lumacaftor às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, principalmente à albumina. Após a administração oral de 400 mg a cada 12 horas a pacientes com FC no estado alimentado, os volumes de distribuição aparentes típicos nos compartimentos central e periférico (coeficiente de variação como uma porcentagem [CV]) foram estimados em 23,5 L (48,7%) e 33,3 L (30,5%), respectivamente.

A ligação de ivacaftor às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida e à albumina. Após a administração oral de 250 mg de ivacaftor a cada 12 horas em associação com lumacaftor, os volumes de distribuição aparentes típicos nos compartimentos central e periférico (CV) foram estimados em 95,0 L (53,9%) e 201 L (26,6%), respectivamente.

• **METABOLISMO**

Lumacaftor não é extensamente metabolizado em seres humanos, sendo a maior parte excretada na forma inalterada nas fezes. Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o lumacaftor é metabolizado principalmente por oxidação e glucorinidação.

Ivacaftor é metabolizado extensamente 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 em humanos. 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 de lumacaftor, a maior parte do lumacaftor (51%) é excretada na forma inalterada nas fezes. Verificou-se que a excreção urinária de lumacaftor na forma inalterada é insignificante. A meia-vida terminal aparente é de aproximadamente 26 horas. A depuração aparente típica, CL/F (CV), de lumacaftor foi estimada em 2,38 L/h (29,4%) nos pacientes com FC.

Após a administração oral de ivacaftor isolado, a maior parte do ivacaftor (87,8%) é eliminada nas fezes após conversão metabólica. Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma do fármaco inalterado é insignificante. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida do ivacaftor, quando administrado com o lumacaftor, é de aproximadamente 9 horas. A CL/F (CV) típica de ivacaftor, quando administrado em associação com lumacaftor, foi estimada em 25,1 L/h (40,5%) nos pacientes com FC.

• INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Após doses múltiplas de lumacaftor/ivacaftor durante 10 dias, indivíduos com insuficiência moderada da função hepática (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram exposições mais elevadas (AUC_{0-12h} de aproximadamente 50% e $C_{máx}$ de aproximadamente 30%) em comparação com indivíduos saudáveis com dados demográficos correspondentes. Portanto, a dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para dois comprimidos de manhã e um comprimido à noite para pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh). O impacto da insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh, pontuação de 5 a 6) na farmacocinética de lumacaftor administrado em associação com ivacaftor não foi estudado, mas espera-se que o aumento da exposição seja inferior a 50%. Portanto, não são necessários ajustes da dose em pacientes com insuficiência hepática leve.

Não foram realizados 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. Portanto, lumacaftor/ivacaftor deve ser utilizado com precaução em uma dose máxima de um comprimido de manhã e um comprimido à noite, ou menos, em pacientes com insuficiência hepática grave após a avaliação dos riscos e benefícios do tratamento.

• INSUFICIÊNCIA RENAL

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com lumacaftor/ivacaftor em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo farmacocinético em seres humanos com lumacaftor isolado, observou-se uma eliminação mínima de lumacaftor e seus metabólitos na urina (apenas 8,6% da radioatividade total foram recuperados na urina, com 0,18% na forma inalterada do composto de origem). Em um estudo farmacocinético em seres humanos com ivacaftor isolado, observou-se uma eliminação mínima de

ivacaftor e seus metabólitos na urina (apenas 6,6% da radioatividade total foram recuperados na urina). Portanto, não se recomendam ajustes posológicos para o lumacaftor/ivacaftor em pacientes com insuficiência renal leve e moderada. Contudo, recomenda-se precaução quando se administra lumacaftor/ivacaftor a pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 mL/min) ou com doença renal em fase terminal.

- **GÊNERO**

O efeito do gênero foi avaliado utilizando-se uma análise farmacocinética populacional dos dados obtidos nos estudos clínicos de lumacaftor administrado em associação com ivacaftor. Os resultados não indicam diferença clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos para o lumacaftor e o ivacaftor entre homens e mulheres. Não são necessários ajustes da dose de lumacaftor/ivacaftor com base no gênero.

- **POPULAÇÃO PEDIÁTRICA (ESTUDO VX13-809-011 EM PACIENTES COM 6 A 11 ANOS DE IDADE; ESTUDOS VX12-809-103 E VX12-809-104 EM PACIENTES COM 12 A <18 ANOS DE IDADE)**

As exposições são semelhantes entre as populações adulta e pediátrica com base nas análises de farmacocinética (PK) populacional, conforme apresentado na Tabela 5 abaixo:

Faixa etária	Dose	Média de lumacaftor (DP) AUC_{ss} (µg·h/mL)	Média de ivacaftor (DP) AUC_{ss} (µg·h/mL)
Pacientes de 6 a 11 anos	200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacientes de 12 a menos de 18 anos	400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas	241 (61,4)	3,90 (1,56)

TOXICOLOGIA NÃO-CLÍNICA (CARCINOGENICIDADE, MUTAGENICIDADE, TOXICIDADE REPRODUTIVA)

- **Lumacaftor**

Com exceção da mortalidade que ocorre em doses que excedem a dose máxima tolerada (DMT) em camundongos e cães, os efeitos em estudos não clínicos foram considerados não adversos e foram observados em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição máxima humana de lumacaftor com a terapia de lumacaftor/ivacaftor, indicando pouca relevância para o uso clínico.

- **GRAVIDEZ E FERTILIDADE**

O lumacaftor não causou toxicidade no sistema reprodutor em ratos machos e fêmeas a 1000 mg/kg/dia, a maior dose avaliada.

O lumacaftor não foi teratogênico quando administrado por via oral a ratas e coelhas prenhes durante o estágio de organogênese do desenvolvimento fetal em doses aproximadamente 8 e 5 vezes a exposição lumacaftor em humanos na dose terapêutica para lumacaftor/ivacaftor, respectivamente.

- **CARCINOGENICIDADE**

Um estudo de dois anos em ratos Sprague-Dawley e um estudo de 26 semanas em camundongos transgênicos Tg.rasH2 foram conduzidos para avaliar o potencial carcinogênico de lumacaftor. Não foi observada evidência de tumorigenicidade em ratos em doses orais de até 1000 mg/kg/dia de lumacaftor (aproximadamente 5 e 13 vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH], com base na AUC de lumacaftor em machos e fêmeas, respectivamente). Não foram observadas evidências de tumorigenicidade em camundongos Tg.rasH2 em doses orais de até 1500 e 2000 mg/kg/dia de lumacaftor em camundongos fêmeas e machos, respectivamente. As exposições plasmáticas ao lumacaftor em camundongos na dose não carcinogênica (1500 e 2000 mg/kg/dia, a dose mais elevada testada em fêmeas e machos, respectivamente) foram aproximadamente 5 a 4 vezes maiores, respectivamente, do que os níveis plasmáticos de lumacaftor mensurados em humanos após a terapia com lumacaftor/ivacaftor.

- **GENOTOXICIDADE**

Lumacaftor foi negativo para genotoxicidade em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

- **IVACAFTOR**

Foram observados efeitos em estudos não clínicos apenas em níveis de exposição considerados suficientemente excessivos (>25, >45 e >35 vezes para camundongos, ratos e cães, respectivamente) em relação ao nível máximo de exposição humana, indicando pouca relevância para o uso clínico.

- **SEGURANÇA FARMACOLÓGICA**

O ivacaftor produziu um efeito inibidor dependente da concentração sobre as correntes de cauda do hERG (gene relacionado com o *ether-à-go-go* humano), com um IC₁₅ de 5,5 µM em comparação com a C_{máx} (1,5 µM) para o ivacaftor na dose terapêutica de lumacaftor/ivacaftor. Contudo, não se observou qualquer prolongamento do intervalo QT induzido pelo ivacaftor em um estudo por telemetria em cães em doses

únicas de até 60 mg/kg ou em medições do ECG de estudos de dose repetida com uma duração até 1 ano no nível de dose de 60 mg/kg/dia em cães ($C_{\text{máx}}$ 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. Esses achados não parecem se traduzir em um efeito clínico em pacientes que recebem ivacaftor isolado.

○ **GRAVIDEZ E FERTILIDADE**

Ivacaftor não causou toxicidade no sistema reprodutor em ratos a 100 mg/kg/dia. Nas fêmeas, doses acima desta foram associadas à redução no índice geral de fertilidade, número de gestações, número de corpos lúteos e locais de implantação, bem como alterações no ciclo estral. Nos machos, foram observadas pequenas diminuições dos pesos das vesículas seminais.

Ivacaftor não foi teratogênico quando administrado por via oral a ratas e coelhas prenhes durante o estágio de organogênese do desenvolvimento fetal em doses de aproximadamente 7 vezes (exposição ao ivacaftor e metabólitos) e 46 vezes a exposição ao ivacaftor em seres humanos na dose terapêutica de lumacaftor/ivacaftor, respectivamente. Em doses maternas tóxicas em ratos, ivacaftor produziu reduções no peso corporal fetal, um aumento da incidência de variações nas costelas cervicais, costelas hipoplásicas e costelas onduladas, além de irregularidades esternais, incluindo fusões. A significância desses achados para humanos é desconhecida.

○ **DESENVOLVIMENTO PERI E PÓS-NATAL**

Ivacaftor não causou defeitos no desenvolvimento em descendentes de ratas prenhes, às quais se administrou 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 a transferência placentária de ivacaftor em ratas e coelhas prenhes.

○ **ANIMAIS JUVENIS**

Foram observados achados de catarata em ratos juvenis dosados a partir do Dia 7 pós-natal ao Dia 35 com níveis de dose de ivacaftor de 10 mg/kg/dia ou mais (0,32 vez a dose humana máxima recomendada com base na exposição sistêmica de ivacaftor e seus metabólitos quando coadministrado com lumacaftor como lumacaftor/ivacaftor). Esse achado não foi observado em fetos derivados de ratas mães tratadas com ivacaftor nos Dias 7 a 17 de gestação, em filhotes de ratos expostos ao ivacaftor até determinada extensão, através da ingestão de leite até o Dia 20 pós-natal, em ratos de 7 semanas de vida ou em cães de 3,5 a 5 meses tratados com ivacaftor. A relevância potencial desses achados em seres humanos é desconhecida.

○ **CARCINOGENICIDADE**

Estudos de dois anos em camundongos e ratos para avaliar o potencial carcinogênico de ivacaftor demonstraram que o ivacaftor não era carcinogênico em nenhuma das espécies. As exposições somadas ao ivacaftor e metabólitos em camundongos na dose não carcinogênica (200 mg/kg/dia, a maior dose

testada) foram aproximadamente 1,7 a 3,4 vezes maiores do que os níveis somados para o ivacaftor e metabólitos mensurados em seres humanos após o tratamento com lumacaftor/ivacaftor. As exposições somadas ao ivacaftor e seus metabólitos em ratos na dose não carcinogênica (50 mg/kg/dia, a maior dose testada) foram aproximadamente 8,9 a 13 vezes maiores do que os níveis somados para o ivacaftor e seus metabólitos quando mensurados em humanos após a terapia com lumacaftor/ivacaftor.

- **GENOTOXICIDADE**

Ivacaftor foi negativo para genotoxicidade em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

- **LUMACAFITOR E IVACAFITOR**

Estudos de toxicidade de dose repetida em combinação em ratos e cachorros envolvendo a coadministração de lumacaftor e de ivacaftor para avaliar o potencial para toxicidade aditiva e/ou sinérgica não produziram nenhuma toxicidade ou interações inesperadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ORKAMBI® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA

Podem estar presentes anormalidades na função hepática, incluindo doença hepática avançada, em pacientes com FC. Foram relatados agravamentos da função hepática, incluindo encefalopatia hepática, em pacientes com doença hepática avançada. A descompensação da função hepática, incluindo insuficiência hepática que levou à morte, foi relatada em pacientes de FC com cirrose pré-existente com hipertensão portal durante o tratamento com ORKAMBI®. O uso de lumacaftor/ivacaftor deve ser realizado com precaução em pacientes com doença hepática avançada e somente se os benefícios forem superiores aos riscos. Se lumacaftor/ivacaftor for utilizado nesses pacientes, estes devem ser cuidadosamente monitorados após o início do tratamento, e a dose deve ser reduzida.

EVENTOS HEPATOBILIARES

Foram relatadas transaminases elevadas em pacientes com FC, incluindo alguns pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor. Em alguns casos, essas elevações foram associadas a elevações concomitantes na bilirrubina sérica total.

Uma vez que uma associação com a lesão hepática não pode ser excluída, recomenda-se a avaliação de testes de função hepática (ALT, AST e bilirrubinas) antes de iniciar o tratamento com lumacaftor/ivacaftor, a

cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento e, depois, anualmente. Para pacientes com histórico de elevações de ALT, AST ou bilirrubina, deve-se considerar o monitoramento mais frequente.

No caso de elevação significativa da ALT ou AST, com ou sem bilirrubina elevada (ALT ou AST >5 x o limite superior do normal [LSN], ou ALT ou AST >3 x LSN com bilirrubina >2 x LSN), a administração de lumacaftor/ivacaftor deve ser descontinuada, e os testes laboratoriais devem ser cuidadosamente acompanhados até a resolução das anormalidades. Após a resolução das elevações das transaminases, considerar os benefícios e os riscos de recomeçar o tratamento.

EVENTOS RESPIRATÓRIOS

Eventos respiratórios (por exemplo, desconforto no peito, dispneia e respiração anormal) foram mais comumente observados em pacientes durante o início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor em comparação com aqueles pacientes que receberam placebo.

Esses eventos levaram à descontinuação do medicamento e podem ser graves, particularmente em pacientes com VEF₁ previsto em porcentagem (ppVEF₁) <40. A experiência clínica em pacientes com ppVEF₁ <40 é limitada, e é recomendado o monitoramento adicional nesses pacientes durante o início do tratamento.

EFEITO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL

Observou-se um aumento da pressão arterial em alguns pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor. A pressão arterial deve ser monitorada periodicamente em todos os pacientes durante o tratamento.

INTERAÇÕES COM SUBSTRATOS DE CYP3A, INCLUINDO CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS

Lumacaftor é um indutor potente de CYP3A. A administração de lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição sistêmica de medicamentos que são substratos de CYP3A, diminuindo, assim, o seu efeito terapêutico. Não se recomenda a coadministração com substratos sensíveis de CYP3A ou com substratos de CYP3A com uma margem terapêutica estreita.

Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir consideravelmente os níveis plasmáticos de contraceptivos hormonais, diminuindo a sua eficácia. Os contraceptivos hormonais, incluindo formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis, não devem ser considerados como métodos contraceptivos eficazes quando coadministrados com lumacaftor/ivacaftor.

INTERAÇÕES COM INDUTORES POTENTES DE CYP3A

O ivacaftor é um substrato das isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. O uso de lumacaftor/ivacaftor com indutores potentes de CYP3A, como a rifampicina, reduz significativamente a exposição ao ivacaftor, o que pode diminuir a eficácia terapêutica de lumacaftor/ivacaftor. Portanto, a coadministração com indutores potentes de CYP3A (por exemplo, rifampicina, hipérico [*Hypericum perforatum*]) não é recomendada.

CATARATA

Foram relatados casos de opacidades não congênitas do cristalino, sem impacto na visão, em pacientes pediátricos tratados com lumacaftor/ivacaftor e monoterapia de ivacaftor. Embora outros fatores de risco estivessem presentes em alguns casos (tais como o uso de corticosteroides e exposição à radiação), um possível risco atribuível ao ivacaftor não pode ser excluído. São recomendados exames oftalmológicos no período basal e durante o acompanhamento em pacientes pediátricos que iniciam o tratamento com lumacaftor/ivacaftor.

PACIENTES APÓS TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS

Lumacaftor/ivacaftor não foi estudado em pacientes com FC que foram submetidos a transplantes de órgãos. Portanto, o uso em pacientes transplantados não é recomendado. Veja o item "6. Interações medicamentosas" para interações com imunossupressores.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

- **Fertilidade**

Lumacaftor não apresentou efeitos sobre a fertilidade e os índices de desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas a 1000 mg/kg/dia (aproximadamente 3 e 8 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada em seres humanos [DMRH] do componente lumacaftor de lumacaftor/ivacaftor com base na AUC).

Ivacaftor prejudicou os índices de fertilidade e desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas a 200 mg/kg/dia (aproximadamente 11 e 7 vezes, respectivamente, a DMRH do componente ivacaftor de lumacaftor/ivacaftor com base em AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos extrapolados a partir de exposições do Dia 90 a 150 mg/kg/dia no estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses em machos e Dia 17 do estudo piloto de desenvolvimento embriofetal nesta espécie) quando ratas prenhes receberam doses antes e durante o início da gestação. Não foram observados efeitos na fertilidade de machos ou fêmeas e nos índices de desempenho reprodutivo a ≤ 100 mg/kg/dia (aproximadamente 8 e 5 vezes a DMRH do componente ivacaftor de lumacaftor/ivacaftor com base em AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos extrapolados a partir de exposições do Dia 90 a 100 mg/kg/dia no estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses nesta espécie).

- **GRAVIDEZ**

Categoria de risco na Gravidez: B

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de lumacaftor/ivacaftor em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são indicativos de resposta humana, lumacaftor/ivacaftor deve ser usado durante a gravidez apenas se for claramente necessário.

Lumacaftor: estudos de toxicidade do desenvolvimento foram realizados em doses diárias em ratos até 20 vezes e em coelhos até 4 vezes a dose diária humana do componente lumacaftor de lumacaftor/ivacaftor e não revelaram evidência de danos ao feto devido ao lumacaftor.

Ivacaftor: estudos de toxicidade do desenvolvimento foram realizados em ratos e coelhos em doses diárias até 3 vezes a dose diária humana para lumacaftor/ivacaftor e não revelaram evidência de danos ao feto devido ao ivacaftor.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES

GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

- **Lactação**

Não se sabe se lumacaftor e/ou ivacaftor e metabólitos são excretados no leite humano. Lumacaftor e ivacaftor são excretados no leite de ratas lactantes. O uso seguro de lumacaftor/ivacaftor durante a amamentação não foi estabelecido. Lumacaftor/ivacaftor só deve ser usado durante a amamentação se o benefício potencial superar o risco potencial.

EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E OPERAR MÁQUINAS

O ivacaftor, que é um dos componentes ativos do ORKAMBI[®], tem uma influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Ivacaftor pode causar tonturas. Os pacientes com tonturas enquanto tomam ORKAMBI[®] devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até que os sintomas diminuam.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base na exposição e nas doses indicadas, o perfil de interação medicamentosa é considerado o mesmo para todas as concentrações.

Lumacaftor é um potente indutor de CYP3A. A coadministração de lumacaftor com ivacaftor, um substrato sensível de CYP3A, diminuiu a exposição de ivacaftor em aproximadamente 80%. Ivacaftor é um inibidor fraco de CYP3A quando administrado na forma de monoterapia.

OUTROS MEDICAMENTOS QUE PODEM POTENCIALMENTE AFETAR O TRATAMENTO COM LUMACAFITOR/IVACAFITOR

- **Inibidores de CYP3A**

A coadministração de lumacaftor/ivacaftor com itraconazol, um inibidor potente de CYP3A, não teve qualquer impacto na exposição de lumacaftor, mas aumentou 4,3 vezes a exposição de ivacaftor. Devido ao efeito de indução do lumacaftor na CYP3A no estado de equilíbrio, não se espera que a exposição global de ivacaftor quando coadministrado com um inibidor de CYP3A exceda aquele valor quando administrado na ausência de lumacaftor em uma dose de 150 mg a cada 12 horas, que é a dose aprovada para a monoterapia de ivacaftor.

Não são necessários ajustes da dose quando os inibidores de CYP3A são iniciados em pacientes que administram lumacaftor/ivacaftor. Contudo, ao iniciar lumacaftor/ivacaftor em pacientes que administram inibidores potentes de CYP3A, a dose deve ser reduzida conforme item 8. Posologia e Modo de Usar.

Não se recomenda ajuste da dose quando utilizado com inibidores moderados ou fracos de CYP3A.

- **INDUTORES DE CYP3A**

A coadministração de lumacaftor/ivacaftor com rifampicina, um indutor potente de CYP3A, teve um efeito mínimo sobre a exposição do lumacaftor, mas diminuiu a exposição do ivacaftor (AUC) em 57%. Portanto, não se recomenda a coadministração de lumacaftor/ivacaftor com indutores potentes de CYP3A.

Não se recomenda ajuste da dose quando utilizado com indutores moderados ou fracos de CYP3A.

POTENCIAL DE LUMACAFITOR/IVACAFITOR PARA AFETAR OUTROS MEDICAMENTOS

- **Substratos de CYP3A**

Lumacaftor é um indutor potente de CYP3A. Ivacaftor é um inibidor fraco de CYP3A quando administrado na forma de monoterapia. Espera-se que o efeito concreto da terapia de lumacaftor/ivacaftor seja a indução potente de CYP3A. Portanto, o uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com substratos de CYP3A pode diminuir a exposição desses substratos. A coadministração de lumacaftor/ivacaftor não é recomendada com substratos sensíveis de CYP3A ou substratos de CYP3A com uma margem terapêutica estreita.

- **SUBSTRATOS DA GLICOPROTEÍNA-P (P-GP)**

Estudos *in vitro* indicaram que o lumacaftor tem o potencial de inibir e de induzir a P-gp. Além disso, um estudo clínico com a monoterapia de ivacaftor demonstrou que o ivacaftor é um inibidor fraco da P-gp. Portanto, o uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com substratos da P-gp (por exemplo, digoxina) pode alterar a exposição desses substratos.

- **SUBSTRATOS DE CYP2B6 E CYP2C**

Estudos *in vitro* sugerem que o lumacaftor tem o potencial de induzir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, entretanto, a inibição de CYP2C8 e CYP2C9 também foi observada *in vitro*. Além disso, estudos *in vitro* sugerem que o ivacaftor pode inibir a CYP2C9. Portanto, o uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição dos substratos de CYP2C8 e CYP2C9 e diminuir a exposição dos substratos de CYP2B6 e CYP2C19.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ESTABELECIDAS E OUTRAS INTERAÇÕES POTENCIALMENTE SIGNIFICATIVAS

A Tabela 6 fornece o efeito estabelecido ou previsto de lumacaftor/ivacaftor em outros medicamentos ou o efeito de outros medicamentos em lumacaftor/ivacaftor. Estudos de interação medicamentosa em adultos foram realizados com lumacaftor/ivacaftor e outros medicamentos que provavelmente serão coadministrados ou medicamentos geralmente utilizados como sondas para estudos de interação farmacocinética.

As recomendações fornecidas em "Comentário clínico" na Tabela 6 baseiam-se em estudos de interação medicamentosa, relevância clínica ou interações previstas devido a vias de eliminação. As interações medicamentosas com maior relevância clínica são listadas primeiro.

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos		
Classe do medicamento		
concomitante:	Efeito	Comentário clínico
Nome do medicamento		
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antialérgicos: montelukaste	↔ LUM, IVA	Não é recomendado ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com montelukaste.
	↓ montelukaste Devido à indução de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	Não é recomendado um ajuste da dose de montelukaste. Um monitoramento clínico adequado deve ser realizado, conforme necessário, quando coadministrado com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de montelukaste, o que pode reduzir a sua eficácia.

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do medicamento		
concomitante:	Efeito	Comentário clínico
Nome do medicamento		
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antibióticos:		
claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição de CYP3A por claritromicina, telitromicina	Não é recomendado um ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando a claritromicina ou telitromicina é iniciada em pacientes que administram lumacaftor/ivacaftor.
	↓ claritromicina, telitromicina Devido à indução de CYP3A por LUM	A dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido por dia durante a primeira semana de tratamento, ao iniciar o uso de lumacaftor/ivacaftor em pacientes que atualmente administram claritromicina ou telitromicina.
		Deve-se considerar uma alternativa a esses antibióticos, como a azitromicina.
		Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições da claritromicina e da telitromicina, o que pode reduzir a sua eficácia.

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do medicamento		
concomitante:	Efeito	Comentário clínico
Nome do medicamento		
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição de CYP3A por eritromicina	Não é recomendado um ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com eritromicina.
	↓ eritromicina Devido à indução de CYP3A por LUM	Deve-se considerar uma alternativa à eritromicina, como a azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da eritromicina, o que pode reduzir a sua eficácia.
Anticonvulsivantes:		
carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução de CYP3A por esses anticonvulsivantes	
	↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Devido à indução de CYP3A por LUM	O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com esses anticonvulsivantes não é recomendado. As exposições de ivacaftor e do anticonvulsivante podem diminuir significativamente, o que pode reduzir a eficácia das duas substâncias ativas.

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do medicamento		
concomitante:	Efeito	Comentário clínico
Nome do medicamento		
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antifúngicos		
s: itraconazol*, cetoconazol, posaconazol , voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição de CYP3A por esses antifúngicos	Não é recomendado um ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando esses antifúngicos são iniciados em pacientes que administram lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazol, cetoconazol , voriconazol Devido à indução de CYP3A por LUM	A dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido por dia durante a primeira semana de tratamento ao iniciar o uso de lumacaftor/ivacaftor em pacientes que administram esses antifúngicos.
	↓ posaconazol Devido à indução de UGT por LUM	O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com esses antifúngicos não é recomendado. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para detecção do reaparecimento de infecções fúngicas se esses medicamentos forem necessários. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes antifúngicos, o que pode reduzir a sua eficácia.

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do medicamento		
concomitante:	Efeito	Comentário clínico
Nome do medicamento		
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição de CYP3A por fluconazol	Não é recomendado um ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com fluconazol.
	↓ fluconazol Devido à indução por LUM; o fluconazol é eliminado principalmente por excreção renal na forma de medicamento inalterado; contudo, observou-se uma redução modesta na exposição do fluconazol com indutores potentes	Pode ser necessária uma dose mais elevada de fluconazol para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de fluconazol, o que pode reduzir a sua eficácia.
Anti-inflamatórios:		
ibuprofeno	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Devido à indução de CYP3A/2C8/2C9 por	Pode ser necessária uma dose mais elevada de ibuprofeno para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição

LUM

de ibuprofeno, o que pode reduzir a sua eficácia.

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do

medicamento

concomitante:

Efeito

Comentário clínico

Nome do medicamento

Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica

Antimicobacteriano

s: rifabutina,
rifampicina*,
rifapentina

↔ LUM

↓ IVA

Devido à indução
de CYP3A por
antimicobacterian
os

↓ rifabutina
Devido à indução
de CYP3A por
LUM

O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com esses antimicobacterianos não é recomendado. A exposição de ivacaftor diminuirá, o que pode reduzir a eficácia de lumacaftor/ivacaftor.

Pode ser necessária uma dose mais elevada de rifabutina para obter o efeito clínico desejado.

Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da rifabutina, o que pode reduzir a sua eficácia.

↔

rifampicina,
rifapentina

Benzodiazepinas:

midazolam, triazolam

↔ LUM, IVA

	<p>↓ midazolam, triazolam</p> <p>Devido à indução de CYP3A por LUM</p>	<p>O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com essas benzodiazepinas não é recomendado.</p> <p>Lumacaftor/ivacaftor diminuirá as exposições de midazolam ou de triazolam, o que reduzirá a sua eficácia.</p>
--	--	---

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do medicamento concomitante:		
Nome do medicamento	Efeito	Comentário clínico
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Contraceptivos hormonais:		
as etinilestradiol, noretisterona e outros método progestágenos coadministrados	<p>↓ etinilestradiol, noretisterona e outros progestágenos</p> <p>Devido à indução de CYP3A/UGT por LUM</p>	<p>Os contraceptivos hormonais, incluindo as formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis, não são confiáveis como contraceptivo eficaz quando com lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de contraceptivos hormonais, o que pode reduzir a sua eficácia.</p>
Imunossupressores:		
ciclosporina, everolimo, sirolimo, tacrolimo (utilizados após transplante com de órgãos)	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ciclosporina, everolimo, sirolimo, tacrolimo</p> <p>Devido à indução de</p>	<p>O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor esses imunossupressores não é Lumacaftor/ivacaftor diminuirá a exposição desses imunossupressores, o que pode reduzir a eficácia deles. A utilização de lumacaftor/ivacaftor em pacientes com</p>

transplante de órgãos não foi estudada.

Inibidores da bomba de

prótons:

esomeprazol, lansoprazol,
omeprazol
elevada de

↔ LUM, IVA

Pode ser necessária uma dose mais

↓ esomeprazol,
lansoprazol,
omeprazol

inibidores da bomba de prótons para obter o
efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor
pode diminuir as exposições desses
inibidores da

Devido à indução de
CYP3A/2C19 por
LUM

bomba de prótons, o que pode reduzir a sua
eficácia.

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do

medicamento

concomitante:

Efeito

Comentário clínico

Nome do medicamento

Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica

Produtos fitoterápicos:

Hipérico (*Hypericum*
perforatum)

↔ LUM

O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor
com

↓ IVA

hipérico não é recomendado. A exposição de
ivacaftor diminuirá, o que pode reduzir a
eficácia de lumacaftor/ivacaftor.

Devido à indução de
CYP3A por hipérico

Outros medicamentos concomitantes com relevância clínica

Antiarrítmicos:		
digoxina	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ digoxina Devido à potencial indução ou inibição de P-gp	A concentração sérica de digoxina deve ser monitorada, e a dose deve ser titulada para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da digoxina.
Anticoagulantes:		
varfarina	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ varfarina Devido à potencial indução ou inibição de CYP2C9 por LUM	A Razão Normalizada Internacional (RNI) deve ser monitorada quando for necessária a coadministração de varfarina com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da varfarina.

Tabela 6: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do medicamento		
concomitante:	Efeito	Comentário clínico
Nome do medicamento		
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antidepressivos:		
citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralina Devido à indução de CYP3A/2C19 por LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada desses antidepressivos para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições desses antidepressivos, o que pode reduzir a sua eficácia.
Corticosteroides sistêmicos:		
	↔ LUM, IVA	

metilprednisolon a, prednisona	↓ metilprednisolona, prednisona Devido à indução de CYP3A por LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada desses corticosteroides sistêmicos para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições da metilprednisolona e da prednisona, o que pode reduzir a sua eficácia.
Bloqueadores de H2:		
ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ ranitidina Devido à potencial indução ou inibição de P-gp	Pode ser necessário um ajuste da dose de ranitidina para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da ranitidina.
Nota: ↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. * Com base em estudos clínicos de interações medicamentosas. Todas as outras interações medicamentosas apresentadas são interações previstas.		

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ORKAMBI® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do comprimido de ORKAMBI® 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 ORKAMBI® 100/125 mg são comprimidos cor de rosa, de formato oval (dimensões 14 × 7,6 × 4,9 mm) com a impressão “1V125” em tinta preta em um lado e lisos no outro lado.

Os comprimidos revestidos de ORKAMBI® 200/125 mg são comprimidos cor de rosa, de formato oval (dimensões 14 × 8,4 × 6,8 mm) com a impressão “2V125” em tinta preta em um lado e lisos no outro lado.

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, um método de genotipagem exato e validado deve ser realizado para confirmar a presença da mutação *F508del* nos dois alelos do gene *CFTR*.

POSOLOGIA

Veja a Tabela 7 para recomendações padrão quanto à posologia.

Tabela 7: Dose recomendada de ORKAMBI® em pacientes com 6 anos de idade ou mais		
Idade	Dose de ORKAMBI®	Dose diária total
6 a 11 anos	Dois comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	400 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor
12 anos ou mais	Dois comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	800 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor

Uma refeição ou lanche contendo gordura deve ser consumida imediatamente antes ou imediatamente após a administração. Refeições e lanches recomendados nas diretrizes de FC ou refeições recomendadas em diretrizes nutricionais padrão contêm quantidades adequadas de gordura. Exemplos de refeições ou lanches que contêm gordura são aqueles preparados com manteiga ou óleos, ou aqueles contendo ovos, queijos, nozes, leite integral ou carnes.

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso oral. Os pacientes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros (por exemplo, os pacientes não devem mastigar, quebrar, dissolver os comprimidos).

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER PARTIDO, ABERTO OU MASTIGADO. DOSE ESQUECIDA

Se tiverem decorrido menos de 6 horas desde a dose esquecida, a dose programada de lumacaftor/ivacaftor deve ser administrada com alimentos contendo gordura. Se tiverem passado mais de 6 horas, o paciente deve ser instruído a esperar até a próxima dose programada. Não deve ser administrada uma dose dobrada para compensar a dose esquecida.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

- Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh). Em pacientes com uma insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh), é recomendada uma redução da dose.

Não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh), mas espera-se que a exposição seja maior do que em pacientes com insuficiência hepática moderada. Portanto, após avaliar os riscos e benefícios do tratamento, lumacaftor/ivacaftor deve ser utilizado com cautela em uma dose reduzida.

Veja a Tabela 8 para ajustes da dose em pacientes com insuficiência hepática.

Tabela 8: Recomendações de ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática		
Insuficiência hepática	Ajuste da dose	Dose diária total
Insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh)	Sem ajuste da dose	Para pacientes de 6 a 11 anos 400 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor Para pacientes com 12 anos de idade ou mais 800 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor
Insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh)	2 comprimidos pela manhã + 1 comprimido à noite (12 horas depois)	Para pacientes de 6 a 11 anos 300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor Para pacientes com 12 anos de idade ou mais 600 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor
Insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh)	1 comprimido a cada 12 horas (ou uma dose menor)	Para pacientes de 6 a 11 anos 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (ou uma dose menor) Para pacientes com 12 anos de idade ou mais 400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (ou uma dose menor)

- **USO CONCOMITANTE DE INIBIDORES DE CYP3A**

Não é necessário ajuste da dose quando os inibidores de CYP3A são iniciados em pacientes que atualmente administram lumacaftor/ivacaftor. No entanto, ao iniciar lumacaftor/ivacaftor em pacientes que administram inibidores potentes de CYP3A, reduzir a dose de lumacaftor/ivacaftor para 1 comprimido por dia durante a primeira semana de tratamento. Após esse período, continuar com a dose diária recomendada. Se lumacaftor/ivacaftor for interrompido por mais de 1 semana e depois for reiniciado durante a administração de inibidores potentes de CYP3A, reduzir a dose de lumacaftor/ivacaftor para 1 comprimido por dia durante a primeira semana de reinício do tratamento. Após esse período, continuar com a dose diária recomendada.

- **PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL**

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Recomenda-se cautela durante a utilização de lumacaftor/ivacaftor em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina igual ou inferior a 30 mL/min) ou com doença renal em fase terminal.

- **POPULAÇÃO PEDIÁTRICA**

A segurança e eficácia de lumacaftor/ivacaftor em crianças com menos de 6 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

- **IDOSOS**

A segurança e eficácia de lumacaftor/ivacaftor em pacientes com 65 anos de idade ou mais não foram avaliadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS RESUMO DO PERFIL DE SEGURANÇA

O perfil de segurança de lumacaftor/ivacaftor é baseado principalmente nos dados agrupados de 1.108 pacientes com FC, com 12 anos ou mais, que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* e que receberam pelo menos 1 dose do medicamento em estudo em dois estudos clínicos de Fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo, cada um com 24 semanas de tratamento (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104). Um total de 738 pacientes receberam lumacaftor/ivacaftor (369 pacientes receberam 400 mg de lumacaftor q12h em associação com 250 mg de ivacaftor q12h e 369 pacientes receberam 600 mg de lumacaftor por dia em associação com 250 mg de ivacaftor q12h) e 370 pacientes receberam placebo. Dos 1.108 pacientes, 49% eram do sexo feminino e 99% eram caucasianos.

A proporção de pacientes que descontinuaram o medicamento em estudo prematuramente devido a eventos adversos foi de 4,2% para pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e 1,6% para pacientes

tratados com placebo. Os únicos eventos adversos, que resultaram em descontinuação de pelo menos 0,5% dos pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor, foram o aumento da creatina fosfoquinase no sangue (0,5%) e eventos hepatobiliares (0,5%).

As únicas reações adversas graves, que ocorreram em pelo menos 0,5% dos pacientes em tratamento com lumacaftor/ivacaftor e superiores ao placebo, foram eventos hepatobiliares, incluindo 4 reações adversas relatadas como elevações das transaminases, 2 reações adversas relatadas como hepatite colestática e 1 reação adversa relatada como encefalopatia hepática.

LISTA TABULADA DE REAÇÕES ADVERSAS

A Tabela 9 apresenta reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em uma frequência maior que o placebo em $\geq 1\%$. As reações adversas são classificadas sob a seguinte classificação de frequência: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); e desconhecida.

Tabela 9: Incidência de reações adversas ao medicamento em $\geq 5\%$ de pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em 2 estudos clínicos de Fase 3 controlados por placebo	
Reação adversa	Frequência
Dispneia	Muito comum
Diarreia	Muito comum
Náusea	Muito comum
Respiração anormal	Comum
Dor orofaríngea	Comum
Infecção do trato respiratório superior	Comum
Rinite	Comum
Flatulência	Comum
Erupção cutânea	Comum
Rinorreia	Comum
Vômito	Comum

Dados de segurança de um estudo de extensão de 96 semanas (Estudo VX12-809-105) em

1.29 pacientes com 12 anos de idade ou mais, homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, foram consistentes com os Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104.

ESTUDOS EM PACIENTES DE 6 A 11 ANOS

O perfil de segurança de um estudo de Fase 3, de 24 semanas, aberto, multicêntrico em 58 pacientes de 6 a 11 anos com FC que são homozigotos para a mutação *F508del-CFTR* (Estudo VX13-809-011, Parte B) foi semelhante ao observado nos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104.

O perfil de segurança de um estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, controlado por placebo (Estudo VX14-809-109) em 204 pacientes (103 pacientes receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas e 101 pacientes receberam placebo) de 6 a 11 anos, foi semelhante ao observado nos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104. As reações adversas, que não estão listadas na Tabela 9 e que ocorreram em $\geq 5\%$

de pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor, com uma incidência $\geq 3\%$ maior que o placebo, incluíram: tosse produtiva (muito comum), congestão nasal (muito comum), cefaleia (muito comum), dor abdominal superior (muito comum) e aumento de expectoração (muito comum).

Informações detalhadas sobre reações adversas selecionadas desses estudos são detalhadas abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

- **Eventos hepatobiliares**

Durante os estudos de Fase 3, de 24 semanas, controlados por placebo (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104), a incidência de níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) >8 , >5 e >3 x LSN foi de 0,8%, 2,0% e 5,2% nos pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor e 0,5%, 1,9% e 5,1% nos pacientes tratados com placebo. A incidência de reações adversas relacionadas a transaminases foi de 5,1% e 4,6% em pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e naqueles que receberam placebo, respectivamente. Sete pacientes, que receberam lumacaftor/ivacaftor, tiveram eventos adversos graves relacionados ao fígado com transaminases elevadas, incluindo 3 com elevação concomitante na bilirrubina total. Após a descontinuação do lumacaftor/ivacaftor, os testes da função hepática retornaram ao valor basal ou melhoraram substancialmente em todos os pacientes. Embora as etiologias alternativas estivessem presentes, o potencial de lesão hepática associada ao lumacaftor/ivacaftor não pode ser excluído.

Entre os 7 pacientes com cirrose e/ou hipertensão portal preexistentes que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos de Fase 3 controlados por placebo, observou-se agravamento da função hepática com aumento da ALT, AST e bilirrubina, e observou-se encefalopatia hepática em um paciente. Esse evento ocorreu no período de 5 dias após o início da administração e se resolveu após a descontinuação de lumacaftor/ivacaftor.

Durante o estudo clínico de Fase 3, aberto, de 24 semanas em 58 pacientes de 6 a 11 anos (Estudo VX13-809-011, Parte B), a incidência de níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) >8 , >5 e >3 x LSN foi de 5,3%, 8,8% e 19,3%. Nenhum paciente apresentou níveis de bilirrubina total >2 x LSN. A administração de lumacaftor/ivacaftor foi mantida ou reiniciada com sucesso após a interrupção em todos os pacientes com elevações das transaminases, exceto 1 paciente que descontinuou o tratamento permanentemente.

Durante o estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, controlado por placebo em 204 pacientes de 6 a 11 anos (Estudo VX14-809-109), a incidência de níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) >8 , >5 e >3 x LSN foi de 1,0%, 4,9% e 12,6% nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor, e de 2,0%, 3,0% e 7,9% nos pacientes tratados com placebo. Nenhum paciente apresentou níveis de bilirrubina total >2 x LSN. Dois pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor e dois pacientes no grupo de placebo descontinuaram o tratamento permanentemente devido a elevações das transaminases.

Os casos de pós-comercialização de descompensação da função hepática, incluindo insuficiência hepática que levou à morte, foram relatados em pacientes de FC com cirrose preexistente com hipertensão portal que foram tratados com lumacaftor/ivacaftor.

- **EVENTOS RESPIRATÓRIOS**

Durante os estudos de Fase 3, de 24 semanas, controlados por placebo (Estudos VX12-809-103 e VX12- 809-104), a incidência de reações adversas respiratórias (por exemplo, desconforto torácico, dispneia e respiração anormal) foi de 26,3% nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com 17,0% nos pacientes que receberam placebo. A incidência desses eventos foi mais comum em pacientes com VEF₁ pré-tratamento menor. Aproximadamente três quartos dos eventos começaram durante a primeira semana de tratamento e, na maioria dos pacientes, os eventos foram resolvidos sem interrupção ou descontinuação do tratamento. A maioria dos eventos era de uma intensidade leve ou moderada e não grave.

Durante um estudo clínico de Fase 3b, aberto, de 24 semanas (Estudo VX14-809-106) em 46 pacientes com 12 anos ou mais com doença pulmonar avançada (ppVEF₁ <40) (ppVEF₁ médio de 29,1 no período basal [intervalo: 18,3 a 42,0]), a incidência de eventos respiratórios foi de 65,2%. No subgrupo de 28 pacientes que iniciaram na dose total de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos a cada 12 horas), a incidência foi de 71,4% e nos 18 pacientes que iniciaram em uma dose reduzida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido a cada 12 horas por até 2 semanas, e subsequente aumento para a dose total), a incidência foi de 55,6%. Dos pacientes que iniciaram lumacaftor/ivacaftor na dose total, um paciente teve um evento respiratório grave, três pacientes subsequentemente tiveram sua dose reduzida e três pacientes descontinuaram o tratamento. Não foram observados eventos respiratórios sérios, reduções da dose ou descontinuações em pacientes que iniciaram o tratamento com a metade da dose.

Durante o estudo clínico de Fase 3, aberto, de 24 semanas (Estudo VX13-809-011, Parte B) em 58 pacientes de 6 a 11 anos (o ppVEF₁ basal médio foi de 91,4), a incidência de reações adversas respiratórias foi de 6,9% (4/58).

Durante o estudo clínico de Fase 3, controlado por placebo (Estudo VX14-809-109) em pacientes de 6 a 11 anos (o ppVEF₁ basal médio foi de 89,8), a incidência de reações adversas respiratórias foi de 18,4% em pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor e de 12,9% em pacientes no grupo de placebo. Observou-se um declínio de ppVEF₁ no início da terapia, durante as avaliações de espirometria pós-dose em série. A alteração absoluta desde a pré-dose até 4-6 horas pós-dose foi de -7,7 no Dia 1 e de -1,3 no Dia 15 em pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor. O declínio pós-dose foi resolvido pela Semana 16.

- **ANORMALIDADES MENSTRUAIS**

Durante os estudos de Fase 3, controlados por placebo, de 24 semanas (Estudos VX12-809-103 e VX12- 809-104), a incidência de eventos de anormalidade menstrual (amenorreia, dismenorreia, menorragia, menstruação irregular, metrorragia, oligomenorreia e polimenorreia) combinados foi de 9,9% em pacientes do sexo feminino tratadas com lumacaftor/ivacaftor e de 1,7% nas pacientes tratadas com placebo. Esses eventos menstruais ocorreram mais frequentemente no subconjunto de pacientes que estavam administrando contraceptivos hormonais (25,0%) em comparação com as pacientes que não estavam

administrando contraceptivos hormonais (3,5%). A maioria dessas reações foi de intensidade leve ou moderada e não grave.

- **AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL**

Durante os estudos de Fase 3, controlados por placebo, de 24 semanas (Estudos VX12-809-103 e VX12- 809-104) foram relatadas reações adversas relacionadas ao aumento da pressão arterial (por exemplo, hipertensão, aumento da pressão arterial) em 0,9% (7/738) dos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em nenhum dos pacientes que receberam placebo. Nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor, o aumento máximo do valor basal (pressão sistólica de 114 mmHg e pressão diastólica de 69 mmHg) nas pressões arteriais sistólica e diastólica médias foi de 3,1 mmHg e 1,8 mmHg, respectivamente. Nos pacientes tratados com placebo, o aumento máximo do valor basal (pressão sistólica de 114 mmHg e pressão diastólica de 69 mmHg) nas pressões arteriais sistólica e diastólica médias foi de 0,9 mmHg e 0,9 mmHg, respectivamente.

A proporção de pacientes que tiveram um valor da pressão arterial sistólica >140 mmHg ou uma pressão arterial diastólica >90 mmHg, em pelo menos duas ocasiões, foi de 3,4% e 1,5% em pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor, respectivamente, em comparação com 1,6% e 0,5% em pacientes que receberam placebo.

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 OU PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA ESTADUAL OU MUNICIPAL.

10. SUPERDOSE

Não há um antídoto específico disponível para a superdose com lumacaftor/ivacaftor. O tratamento da superdose consiste em medidas gerais de suporte, incluindo o monitoramento dos sinais vitais 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 1.3823.0001

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:

Aesica Queenborough Ltd.

Queenborough, Reino Unido

ou

Vertex Pharmaceuticals Inc.

Boston, EUA

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 05/09/2019



Histórico de alteração 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	Verões (V/P/VP/S)	Apresentações relacionadas
08/01/2019	0014159/19-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	2167472/17-5	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	23/07/2018	Texto de bula inicial	V P / V P S	125 MG/DOSE + 200 MG/DOS E COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112 125 MG/DOSE + 100 MG/DOS E COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112
16/08/2019	1999110/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2019	1999110/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2019	Dizeres Legais	V P / V P S	125 MG/DOSE + 200 MG/DOS E COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112 125 MG/DOSE + 100 MG/DOS E COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112

		10451 – MEDIC AMENT O NOVO – Notifi cação de Altera ção de Texto de Bula – RDC 60/12					D i z e r e s L e g a i s	V P / V P S	125 MG/DOSE + 200 MG/DOS E COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112 125 MG/DOSE + 100 MG/DOS E COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112
--	--	--	--	--	--	--	---	----------------------------	--

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	www.bireme.br	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	Boyle 2014 (BOYLE et al., 2014)	Wainwright 2015 (WAINWRIGHT et al., 2015)	Milla 2017 (MILLA et al., 2017a)	Ratjen 2017 (RATJEN et al., 2017)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(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
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(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
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(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
7. Todos os resultados	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim	(X) Sim

Parâmetros	Boyle 2014 (BOYLE et al., 2014)	Wainwright 2015 (WAINWRIGHT et al., 2015)	Milla 2017 (MILLA et al., 2017a)	Ratjen 2017 (RATJEN et al., 2017)
relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
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?	Coorte 1 Lumacaftor/ivacaftor (200/125mg): 0/20 (0%) Lumacaftor/ivacaftor - 200/250mg): 1/21 (0,21%) Placebo: 0/21 (0%)	TRAFFIC Placebo: 7/187 (3,74%) Lumacaftor/ivacaftor (600/250mg): 13/185 (7,02%) Lumacaftor/ivacaftor (400/250mg): 15/187 (8,02%)		
	Coorte 2 Lumacaftor/ivacaftor (200/250mg): 2/23 (8,69%) Lumacaftor/ivacaftor - 400/250mg): 1/21 (0,21%) Lumacaftor/ivacaftor - 600/250mg): 1/21 (0,21%)	TRANSPORT Placebo: 5/187 (2,67%) Lumacaftor/ivacaftor (600/250mg): 11/187 (5,88%) Lumacaftor/ivacaftor (400/250mg): 17/189 (8,99%)	Lumacaftor/ivacaftor: 4/58 (6,89%)	Placebo: 6/102 (5,88%) Lumacaftor/ivacaftor: 7/104 (6,73%)
	Coorte 3 Lumacaftor/ivacaftor (400/250 mg): 1/11 (9,09%) Placebo: 1/4 (25%)			
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Jennings, 2017 (JENNINGS et al., 2017)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ()	No ()
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)
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)
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 ()
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		Does not apply
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)
The outcomes are clearly defined.	Yes () Can't say ()	No (x)
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)
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 ()	No () Does not apply (x)
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ()	No ()
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 ()
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes (x) Can't say ()	No () Does not apply ()
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () Can't say ()	No (x)
Have confidence intervals been provided?	Yes ()	No (x)



How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?

High quality (++) ()

Acceptable (+) (x)

Unacceptable – reject ()

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?

Yes ()

No (x)

Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?

Yes (x)

No ()

Notes. Summarize 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.

Demonstrou-se a prevalência dos eventos adversos em uma população portadora de fibrose cística, recentemente exposta ao lumacaftor/ivacaftor. Demonstrou, ainda, elevada tolerabilidade ao medicamento.

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
Mayer et al.	2015	(MAYER, 2015)	Revisão narrativa que descreve os resultados de Wainwright 2015.
Arends et al.	2015	(ARENDS; PETTIT, 2015)	Revisão narrativa.
Hubert et al.	2017	(HUBERT et al., 2017)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
Rowe et al.	2017	(ROWE et al., 2017)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – inclui pacientes heterozigóticos para a mutação F508del.

