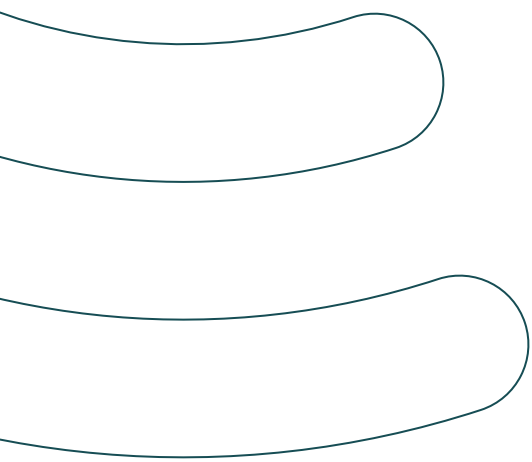




# ALERTAS DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

**IVACAFOR (KALYDECO®)  
PARA FIBROSE CÍSTICA**



VOLUME 3 – Nº 1 – Abril/2017



2017 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem – v. 3, n. 1, abr. 2017 – versão eletrônica

*O Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico* - periódico da Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC – é uma publicação quadrimestral de caráter científico e acesso livre, editada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE do Ministério da Saúde do Brasil.

#### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos – DGITS/SCTIE/MS

#### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza – DGITS/SCTIE/MS

Ávila Teixeira Vidal – DGITS/SCTIE/MS

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – DGITS/SCTIE/MS

#### **Elaboradores**

Bruna Medeiros – NATS/INC

Charles Zapp de Souza – NATS/INC

Marisa da Silva Santos – NATS/INC

#### **Projeto gráfico**

Erika Freitas Pacheco Pereira – DGITS/SCTIE/MS

#### **Comitê Editorial**

Alexandre Lemgruber – OPAS/OMS

Augusto Afonso Guerra Junior – CCATES/UFMG

Daniel Savignon Marinho – CDTS/Fiocruz

Erika Aragão PECS/ISC/UFBA

Evelinda Marramon Trindade – NATS – HC/FMUSP

Jorge Otávio Maia Barreto – EFG/Fiocruz

Marisa da Silva Santos – NATS/INC

Maurício Gomes Pereira – FS/UnB

Patrícia Medeiros de Sousa – FAR/UnB

Rosimary Terezinha de Almeida – COPPE/UFRJ

#### **Revisão de texto e editoração**

Eliana Carlan – CGGC/DECIT/SCTIE/MS

Jéssica Alves Rippel – CGGC/DECIT/SCTIE/MS

#### **Contatos**

Tel.: (61) 3315-3502

*E-mail:* [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

*Site:* <http://conitec.gov.br>

# MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

## IVACAFTOR (KALYDECO®) PARA FIBROSE CÍSTICA

### APRESENTAÇÃO

O presente alerta destina-se a informar a sociedade (pacientes, operadores do direito, profissionais da saúde e formuladores de políticas, entre outros) quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) e novas (em fase de aprovação ou recém-aprovadas por agências reguladoras) no cuidado aos pacientes, no sistema de saúde e na organização dos serviços.

Este documento foi elaborado com base nas melhores evidências científicas disponíveis, mas não se trata de um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

### TECNOLOGIA ANALISADA

O medicamento ivacaftor (Kalydeco®) não possui registro de comercialização no Brasil, ou seja, sua eficácia e segurança ainda não foram avaliadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>1</sup>. A eficácia ocorre quando a tecnologia funciona em condições controladas ou “ideais”, já a segurança significa que a tecnologia possui características confiáveis e seu uso compensa os prováveis riscos. Dessa forma, o ivacaftor não está disponível para compra ou distribuição no país.

### MÉTODOS PARA ELABORAÇÃO DO ALERTA

Foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes bases de dados: Medline via PubMed<sup>2</sup>, Lilacs via Bireme<sup>3</sup>, Centre for Reviews and Dissemination<sup>4</sup>, National Library of Guidelines<sup>5</sup>, National Guideline Clearinghouse<sup>6</sup> utilizando o vocabulário controlado “ivacaftor”[SupplementaryConcept] combinado aos seus respectivos sinônimos: Kalydeco, ivacaftorum e VX-770. Também foram consultados o CortellisTM da Thomson Reuters<sup>7</sup> e os registros de ensaios clínicos concluídos e em andamento por meio do sítio eletrônico ClinicalTrials.gov<sup>8</sup>, utilizando-se apenas o termo “ivacaftor”.

Além disso, foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes instituições: Anvisa<sup>1</sup>, European Medicines Agency (EMA)<sup>9</sup> e Food and Drug Administration (FDA)<sup>10</sup>.

### POPULAÇÃO ALVO

Pacientes com fibrose cística.

### CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética autossômica recessiva, crônica<sup>11</sup>, cuja incidência está mais relacionada com algumas etnias, variando de 1/2.000 a 1/5.000 entre caucasianos<sup>12</sup>, sendo menos frequente em negros, para os quais a relação é de 1/17.000 nascidos vivos, e rara em asiáticos, nos quais a incidência é de 1/90.000 nascidos vivos. No Brasil, a incidência estimada é de 1/7.500 nascidos vivos<sup>13</sup>, o que a enquadra no conceito de doença rara, definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras<sup>14</sup>.

A fisiopatologia da FC está relacionada com as mutações no gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que é o responsável pela codificação de canais proteicos localizados nas membranas celulares epiteliais exócrinas presentes em diversos órgãos. Esses canais são normalmente utilizados para o transporte iônico (para dentro e para fora das células secretoras de muco). Com a mutação, este transporte fica afetado, levando a alterações das secreções mucosas e, com desidratação destas, tornando-as anormalmente espessas.

Apesar do grande número de mutações possíveis, muitas delas são raras. Em todo o mundo, menos de 20 destas apresentam frequência maior que 1%<sup>15</sup>. Costuma-se dividi-las em cinco classes. A mutação  $\Delta F508$  (pertencente a classe II) é a mais comum na população caucasiana, encontrada em cerca de dois terços dos indivíduos diagnosticados com FC<sup>16</sup>; a mutação de classe III G551D é a segunda mais comum e está presente em cerca de 4-5% de pacientes com FC em pelo menos um alelo<sup>17</sup>. Outras mutações da mesma classe incluem G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P e G1349D representando cerca de 1% dos pacientes com FC<sup>18</sup>.

Os tratamentos disponíveis são direcionados para redução dos sintomas e complicações decorrentes da doença, pois atualmente 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<sup>19</sup>.

### **EXISTEM PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)<sup>a</sup> PUBLICADOS PARA ESSA DOENÇA?**

Sim, há dois PCDT para o tratamento da FC:

- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares, disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-fibrose-cistica-insuf-panc-retificado-livro-2010.pdf>><sup>20</sup> e
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática, disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-fibrose-cistica-manif-pulm-retificado-livro-2010.pdf>><sup>20</sup>.

Ambos PCDT foram publicados pela Portaria SAS/MS nº. 224, de 10 de maio de 2010 (Retificada em 27.08.10).

<sup>a</sup> Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS. São os documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento do paciente com determinada doença, incluindo informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, baseados em informações confiáveis e de qualidade científica. Eles são utilizados por profissionais de saúde e gestores do sistema de saúde.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O ivacaftor é o primeiro medicamento modulador da proteína CFTR a obter registro de comercialização. A proteína CFTR desempenha papel na regulação dos canais iônicos nas membranas celulares de células secretoras de muco, suor, saliva, lágrimas e enzimas digestivas. Essa proteína atua no transporte de íons cloreto para dentro e para fora das células, regulando o transporte de água entre os meios intra e extracelular<sup>21,22</sup>.

O medicamento atua na proteína defeituosa CFTR melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que tornaria as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença<sup>23</sup>. De acordo com a bula do medicamento, é indicado para o tratamento da fibrose cística em doentes com idade igual ou superior a dois anos, portadores de uma das seguintes mutações: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R e R117H<sup>22</sup> (Quadro 1).

### QUADRO 1 – DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA<sup>22</sup>

NOME COMERCIAL	PRINCÍPIO ATIVO/ FORMA FARMACÊUTICA / DOSAGEM	FORMA DE USO*
Kalydeco® (Fabricante: Vertex Pharmaceuticals)	Ivacaftor comprimidos de 150mg ou grânulos de 50mg e 75mg.	Entre 2-6 anos e com peso inferior a 14 kg: administrado por via oral 50 mg a cada 12 horas.  Entre 2-6 anos e com peso superior a 14 kg: administrado por via oral 75mg a cada 12 horas.  Crianças a partir de 6 anos, adolescentes e adultos: administrado por via oral 150 mg a cada 12 horas.

\* Forma de uso constante na bula do medicamento<sup>22</sup>.

## LIMITAÇÕES DE USO DO MEDICAMENTO

De acordo com a bula, o ivacaftor só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da fibrose cística e a sua prescrição deve ser limitada a doentes nos quais tenha sido confirmada a presença de uma das dez mutações referidas anteriormente, por meio de testes genéticos<sup>22</sup>.

Deve ser realizado um ajuste de dose quando o uso de Ivacaftor for concomitante ao uso de alguns medicamentos como<sup>24</sup>: inibidores do CYP 3A4 (claritromicina, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, telitromicina e voriconazol); inibidores da CYP 3A4 moderado (eritromicina e fluconazol); e fortes indutores do CYP3A4 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, erva de São João).

## REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO

O Ivacaftor não possui registro no Brasil para o tratamento da fibrose cística ou para outra indicação terapêutica<sup>1</sup>.

Entretanto, em alguns países o medicamento possui registro. Nos Estados Unidos, o ivacaftor foi aprovado em 31 de janeiro de 2012 e na União Europeia, em 23 de julho de 2012 para uso em pacientes com FC em idade  $\geq 6$  anos, que têm pelo menos uma cópia da mutação G551D<sup>25,26</sup>. Seu uso foi estendido posteriormente para outras mutações de regulação classe III (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R) e para mutação classe IV (R117H) em pacientes com idade  $\geq 2$  anos nos EUA<sup>27</sup>. Na Europa houve a mesma extensão, porém para a mutação R117H somente para pacientes com em idade  $\geq 18$  anos<sup>28</sup>.

No Canadá, ivacaftor foi registrado em novembro de 2012 e posteriormente teve indicação estendida para estas mesmas mutações acima mencionadas, com adição para a G970R<sup>29</sup>.

Ivacaftor também está aprovado na Austrália, Nova Zelândia e Suíça, para uso em pacientes com idade  $\geq 6$  anos que têm pelo menos uma cópia da mutação G551D no gene CFTR<sup>30</sup>.

## PESQUISA CLÍNICA<sup>b</sup>

Para coletar informações sobre eficácia e segurança do medicamento, foram selecionados ensaios clínicos de fases 2, 3 e 4 com o medicamento, concluídos e em andamento<sup>32</sup>.

### Estudos concluídos

Foram localizados cinco estudos Fase 2 concluídos. O estudo randomizado (4:1) realizado por Flume e col. (2012)<sup>33</sup>, incluiu 140 pacientes com mais de 12 anos e buscou avaliar a segurança e eficácia do medicamento em pacientes com FC homocigotos para a mutação  $\Delta F508$  por 16 semanas (NCT00953706). O ensaio clínico foi dividido em duas partes: estudo duplo-cego e placebo-controle (parte A) e estudo aberto e de extensão (parte B).

Outro estudo Fase 2 concluído foi realizado por Accurso e col. (2010)<sup>34</sup> com 39 pacientes adultos com FC e mutação G551D (NCT00457821). O estudo objetivou analisar a segurança do medicamento e também foi dividido em duas partes: duplo-cego, placebo-controle, multicêntrico (parte 1, realizado com 20 pacientes por 14 dias) e com um desenho paralelo (parte 2, com 19 pacientes por 28 dias).

O estudo Fase 2 (NCT01262352), multicêntrico, placebo-controle, crossover 2x2, duplo-cego, realizado por Davies e col. (2013)<sup>35</sup> foi conduzido com pacientes com FC e pelo menos uma mutação G551D e reduzida função pulmonar. Além disso, dois outros estudos Fase 2 (NCT01161537 e NCT01685801) tinham registro na plataforma ClinicalTrials. No entanto, não foram encontrados

<sup>b</sup> Qualquer investigação em seres humanos destinada a verificar os efeitos de um ou mais medicamentos no organismo, identificar seus efeitos indesejáveis, avaliando assim sua segurança e eficácia<sup>31</sup>.

resultados publicados. O primeiro estudo avaliou a segurança e eficácia do ivacaftor; o segundo somente a eficácia do medicamento<sup>8</sup>.

Os estudos Fase 2 são importantes para se comprovar a atividade do princípio ativo e avaliar se são seguros. É importante chamar atenção para o fato de que os participantes dos estudos referidos acima possuíam determinadas mutações genéticas relacionadas à fibrose cística. Contudo, a doença pode ser causada por outras mutações no gene CFTR, conforme salientado anteriormente neste documento.

Com base nos resultados dos estudos Fase 2, são realizados os estudos Fase 3. Esses estudos costumam abranger um número maior de pacientes, aumentar o tempo de exposição ao medicamento que está sendo testado, além de ocorrer em mais de um centro de pesquisa e em mais de um país (multicêntricos). Com relação especificamente ao ivacaftor, foram localizados sete estudos Fase 3 concluídos (STRIVE<sup>36</sup>, ENVISION<sup>37</sup>, PERSIST<sup>38</sup>, KONNECTION<sup>39</sup>, KONDUCT<sup>40</sup>, KONTINUE<sup>40</sup> e KIWI<sup>41</sup>). Os estudos envolveram crianças de 2 anos de idade ou mais com fibrose cística.

Os estudos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo<sup>36,37,39,40</sup> tinham como desfecho primário a variação no percentual previsto de VEF1 (percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo). Os desfechos secundários foram: a ocorrência primeira de exacerbação pulmonar, os sintomas respiratórios relatados pelo paciente (usando o CFQ-R), a alteração no peso ou massa corporal e a alteração na concentração de cloreto no suor. A segurança foi avaliada por meio da presença de eventos adversos comuns, graves e aqueles que levaram a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Os estudos de extensão<sup>38,40</sup> tinham como desfecho primário avaliar o perfil de segurança de longo prazo de ivacaftor e a variação no percentual previsto de VEF1. Como desfecho secundário verificou-se a variação no percentual previsto de VEF1, os sintomas respiratórios relatados pelo paciente (usando o CFQ-R), a alteração no peso e o domínio respiratório (usando o CFQ-R). A segurança foi avaliada por meio da presença de eventos adversos graves e que levaram a interrupção do tratamento.

O estudo KIWI<sup>41</sup>, aberto e composto por duas partes tinha desfechos primários relacionados com farmacocinética - área sob a curva (AUC) e concentração mínima do medicamento no plasma (Cmin) - e segurança. Os desfechos secundários analisados foram a avaliação dos níveis da concentração de cloreto no suor e a melhora no peso corporal e no índice de massa corporal.

Os resultados obtidos até o presente momento indicam que o ivacaftor teria resultados positivos em desfechos substitutos tais como VEF1%, concentração de cloreto no suor, peso corporal e qualidade de vida relacionada à saúde no componente respiratório. Esses tipos de desfechos não se relacionam necessariamente com benefícios clínicos. Neste sentido, ainda não se demonstrou que o ivacaftor é superior ao placebo no que diz respeito a desfechos centrados no paciente (desfechos

finalísticos), quais sejam mortalidade, exacerbações pulmonares e qualidade de vida global, por exemplo<sup>36,37,38,39,40,41,42</sup>.

Um estudo Fase 3, de código NCT01946412, foi identificado no ClinicalTrials, porém seus resultados não foram localizados<sup>8</sup>. Este ensaio corresponde ao estudo de extensão do ensaio clínico KIWI<sup>41</sup>. Os principais achados dos estudos clínicos Fase 3 com ivacaftor encontram-se descritos no quadro 2.

### Estudos em andamento

Três estudos Fase 3 em andamento foram encontrados, dois estão recrutando pacientes (NCT02725567 e NCT02742519) e um cadastrando participantes apenas por convite (NCT02934698). Todos eles têm o propósito de avaliar a eficácia e a segurança do medicamento. O estudo NCT02725567 prevê incluir pacientes com menos de dois anos, o estudo NCT02742519 incluirá pacientes de três a cinco anos, já o estudo NCT02934698 incluirá pacientes adultos com mais de 18 anos<sup>8</sup>.

Dois estudos Fase 4 em andamento foram localizados, sendo que um estudo observacional de coorte está avaliando a segurança e eficácia do Ivacaftor (NCT02722057) e um estudo intervencional randomizado está avaliando a eficácia do medicamento (NCT01937325)<sup>8</sup>. Os estudos Fase 4 são realizados após a comercialização do medicamento e têm o objetivo de estabelecer o valor terapêutico, identificar a ocorrência de novas reações adversas, confirmar a frequência das reações já conhecidas, e as estratégias de tratamento<sup>32</sup>.

Além disso, foram encontrados mais três estudos observacionais de coorte em andamento (NCT02445053, NCT01549314 e NCT02141464)<sup>8</sup>.



**QUADRO 2 – RESUMOS DOS PRINCIPAIS ESTUDOS CLÍNICOS FASE 3 CONCLUÍDOS** <sup>36, 37, 38, 39, 40, 41</sup>

	<b>ESTUDO CLÍNICO STRIVE<sup>36</sup></b> Código NCT00909532  Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.  <b>POPULAÇÃO</b> Pacientes ≥ 12 anos, com pelo menos uma mutação G551D e com VEF1 de 40 a 90% (n=161).  <b>TRATAMENTO</b> Ivacaftor 150mg (2x/dia) (n=83) x Placebo (n=78).	<b>ESTUDO CLÍNICO ENVISION<sup>37</sup></b> Código NCT00909727  Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.  <b>POPULAÇÃO</b> Pacientes entre 6 e 11 anos, com pelo menos uma mutação G551D e com VEF1 de 40 a 105% (n=52).  <b>TRATAMENTO</b> Ivacaftor 150mg (2x/dia) (n=26) x Placebo (n=26).	<b>ESTUDO PERSIST<sup>38,c</sup></b> Código NCT01117012  Estudo Fase 3 de Extensão com único braço.  <b>POPULAÇÃO</b> Pacientes (≥ 12 anos) que completaram o estudo Strive (n=144) e crianças (6-11 anos) que completaram o estudo Envision (n=48).  <b>TRATAMENTO</b> Ivacaftor 150 mg (2X/dia) (n=192).	<b>ESTUDO CLÍNICO KONDUCT<sup>40</sup></b> Código NCT01614457  Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.  <b>POPULAÇÃO</b> Pacientes ≥ 6 anos, com a mutação R117H-CFTR e doença sinopulmonar crônica (n=69).  <b>TRATAMENTO</b> Ivacaftor 150mg (2x/dia) (n=34) x Placebo (n=35).	<b>ESTUDO CLÍNICO KONTINUE<sup>40,d</sup></b> Código NCT01707290  Estudo aberto, de extensão ao estudo KONDUCT.  <b>POPULAÇÃO</b> Pacientes do estudo KONDUCT após um período de washout (n=65).  <b>TRATAMENTO</b> Ivacaftor-Ivacaftor 150mg (2x/dia) (n=30) x Placebo-Ivacaftor. 150mg (2x/dia) (n=35).	<b>ESTUDO CLÍNICO KONNECTION<sup>39</sup></b> Código NCT01614470  Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego cruzado, multicêntrico, dividido em 2 partes.  <b>POPULAÇÃO</b> Pacientes ≥ 6 anos, com pelo menos uma das mutações: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D; e FEV1 ≥ 40% (n=39).  <b>TRATAMENTO</b> <b>Parte 1:</b> - Sequência 1) Ivacaftor 150mg (2x/dia) (8 semanas) seguida de placebo (2x/dia) (8 semanas) (n=20). - Sequência 2) Placebo (2x/dia) (8 semanas) seguida de Ivacaftor 150mg (2x/dia) (8 semanas) (n=19). <b>Parte 2:</b> Ivacaftor 150mg (2x/dia) (n=36, 18 de cada sequência).	<b>ESTUDO CLÍNICO KIWI<sup>41</sup></b> Código NCT01705145  Estudo Fase 3 aberto com único braço em 2 partes.  <b>POPULAÇÃO</b> Pacientes com idades entre 2-5 anos pesando 8 kg ou mais e com pelo menos uma das mutações: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D.  <b>TRATAMENTO</b> <b>Parte A:</b> Ivacaftor 50mg (n=4) e 75mg (n=5) em 4 dias (2x/dia). <b>Parte B:</b> Ivacaftor 50mg (n=10) e 75mg (n=24) 2x/dia em 24 semanas.
<b>Estudo Clínico</b>	<b>Autores/Referência</b> Ramsey B. W. et al., 2011.	<b>Autores/Referência</b> Davies J. C. et al., 2013.	<b>Autores/Referência</b> McKone, E. F. et al., 2014.	<b>Autores/Referência</b> Moss, R. B. et al., 2015.	<b>Autores/Referência</b> Moss, R. B. et al., 2015.	<b>Autores/Referência</b> Boeck, K. D. et al., 2014.	<b>Autores/Referência</b> Davies J. C. et al., 2016.

continua

<sup>c</sup> O estudo PERSIST, um estudo aberto e de extensão, foi realizado com os pacientes que completaram 48 semanas de tratamento com ivacaftor ou placebo, dos estudos STRIVE ou ENVISION.

<sup>d</sup> O estudo KONTINUE é um estudo aberto, de extensão ao estudo KONDUCT, ambos com os grupos placebo e ivacaftor.

continuação

<b>Tempo de acompanhamento dos pacientes</b>	48 semanas (junho de 2009 a janeiro de 2011).	48 semanas (março de 2010 a abril de 2011).	96 semanas (julho de 2010 a abril de 2013).	24 semanas (julho de 2012 a outubro de 2013).	De 12 a 104 semanas adicionais.	8 + 8 semanas (Parte 1) e 16 semanas (Parte 2).	4 dias (Parte A) (janeiro de 2013 a março de 2013) e 24 semanas (Parte B) (junho de 2013 a setembro de 2013).
	<b>EFICÁCIA</b>						
<b>Principais Resultados</b>	<b>DESFECHO PRIMÁRIO</b> Variação no percentual previsto de VEF1 até a semana 24: Ivacaftor - aumento de 10,5 pts percentuais; Placebo - diminuição de 0,2 pts percentuais (p<0,001).	<b>DESFECHO PRIMÁRIO</b> Variação no percentual previsto de VEF1 até a semana 24: Ivacaftor - aumento de 12,6 pts percentuais; Placebo - aumento de 0,1 pts percentuais (p<0,001).	<b>DESFECHO PRIMÁRIO</b> Avaliar o perfil de segurança de longo prazo de ivacaftor: Em 96 semanas de tratamento, ivacaftor foi bem tolerado, sem novas questões de segurança.	<b>DESFECHO PRIMÁRIO</b> Variação no percentual previsto de VEF1 até a semana 24: Ivacaftor - aumento de 2,6 pts percentuais; Placebo - aumento de 0,5 pts percentuais (p=0,2).	<b>DESFECHO PRIMÁRIO</b> Variação no percentual previsto de VEF1 até a semana 12: Ivacaftor-Ivacaftor: aumento de 6,0 pts percentuais (p=0,006); Placebo-Ivacaftor: aumento de 5,0 pts percentuais (p=0,0005).	<b>DESFECHO PRIMÁRIO</b> Variação no percentual previsto de VEF1 através das 8 semanas com ivacaftor: Parte 1: - Ivacaftor - aumento de 7,5 pts percentuais; - Placebo-diminuição de 3,2 pts percentuais (p<0,0001). Parte 2: Ivacaftor (semana 24):13,5 pts percentuais (-6,9 a 36,5).	<b>DESFECHO PRIMÁRIO</b> Relacionados com farmacocinética - área sob a curva (AUC) e concentração mínima do medicamento no plasma (Cmin) - e segurança.

continua

continuação

		SEGURANÇA					
<b>Principais Resultados</b>	<p><b>- Evento adverso grave:</b> Placebo: 42% (exacerbação pulmonar 33%, hemoptise 5%) Ivacaftor: 24% (exacerbação pulmonar 13%, hemoptise 1%, hipoglicemia 2%)</p> <p><b>- Evento adverso levando a interrupção do medicamento:</b> Placebo: 6%, Ivacaftor: 13%.</p> <p><b>- Evento adverso levando a descontinuação do medicamento</b> <b>Placebo:</b> 5% (aumento dos níveis de enzimas hepáticas, bloqueio atrioventricular, ataque de pânico e falha respiratória); Ivacaftor: 1% (aumento dos níveis de enzimas hepáticas).</p>	<p><b>- Evento adverso grave:</b> Placebo: 23,1% (n=6); Ivacaftor: 19,2% (n=5).</p> <p><b>- Evento adverso levando a interrupção do medicamento:</b> Placebo: 11,5% (n=3); Ivacaftor 3,8% (n=1).</p> <p><b>- Evento adverso levando à interrupção permanente do medicamento:</b> Placebo: 3,8% (n=1); Ivacaftor: 0% (n=0).</p> <p><b>- Eventos adversos mais frequentes, similar entre os dois grupos:</b> tosse, exacerbação pulmonar, dor orofaríngea, dor de cabeça, pirexia, dor no abdômen superior, nasofaringite.</p>	<p><b>- Eventos adversos grave:</b> relatados por 38 pacientes (20%) durante as primeiras 48 semanas e por 44 (23%) durante as 48 semanas seguintes. Desses eventos, os mais comuns foram exacerbações pulmonares e hemoptise para pacientes oriundos de Strive e exacerbações pulmonares e dor abdominal para os oriundos de Envision.</p> <p><b>- Eventos adversos levando a interrupção do tratamento:</b> Ocorreram em dois adultos (depressão e insuficiência adrenal) e em uma criança (elevação da alanina aminotransferase).</p>	<p><b>- Exacerbações pulmonares:</b> Placebo: 13 eventos Ivacaftor: 11 eventos.</p> <p><b>- Nº de exacerbações pulmonares que necessitam de hospitalização:</b> Placebo: sete Ivacaftor: dois</p> <p><b>- Nº de exacerbações pulmonares precisando de antibioticoterapia endovenosa</b> Placebo: 8 eventos, Ivacaftor: 2 eventos.</p> <p><b>- Eventos adversos mais frequentes, similar entre os dois grupos:</b> tosse, exacerbação pulmonar e dor de cabeça.</p>	<p><b>- Eventos adversos graves:</b> 12 eventos ocorreram em 8 pacientes (2 pacientes com idade de 6-11 anos e 6 pacientes maiores de 18 anos). Nove eventos foram exacerbações pulmonares; influenza (n=1), angioedema e urticária em um paciente com história de alergias.</p>	<p><b>Parte 1 (semana 8):</b> <b>•Eventos adversos graves:</b> - Ivacaftor (n=4): 2 exacerbações pulmonares, 1 evento de síndrome de obstrução ileal distal e 1 evento de protusão do disco intervertebral. - Placebo (n=7): 6 exacerbações pulmonares, 1 mucocele de apêndice, 1 intussuscepção, 1 pneumotórax e 1 cisto paranasal.</p> <p><b>•Eventos adversos comuns:</b> Em ambos os grupos: infecções, desordens respiratórias e gastrointestinais, exacerbações pulmonares e tosse.</p>	<p><b>Parte A:</b> Oito dos nove pacientes apresentaram eventos adversos - Febre (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>, em quatro pacientes) Equimose, vômitos e rinorreia (todos em dois pacientes cada).</p> <p><b>Parte B:</b> Eventos adversos graves:  Ivacaftor 50mg: Exacerbação pulmonar infecciosa da fibrose cística (n=1), sepse relacionada ao dispositivo (n=1), teste de Pseudomonas aeruginosa positivo (n=1) e aumento das transaminases (com suspensão do tratamento) (n=1).</p> <p><b>Ivacaftor 75mg:</b> Exacerbação pulmonar infecciosa da fibrose cística (n=1), vômitos (n=1) e convulsões (n=1).</p>

continua

conclusão

		SEGURANÇA	
Principais Resultados			
		<p>Ivacaftor: 4 eventos (3 episódios de exacerbações pulmonares 16,7% e 1 episódio cada de celulite e constipação).</p> <p>Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a eventos adversos.</p>	<p><b>Parte 2:</b></p> <p>• <b>Eventos adversos graves:</b> 2 exacerbações pulmonares, 1 desidratação, 1 convulsão, 1 tontura e síndrome de obstrução ileal distal.</p> <p>• <b>Eventos adversos comuns:</b></p> <p>- Em ambos os grupos: infecções, distúrbios respiratórios e gastrointestinais.</p> <p>- Ivacaftor: tosse e exacerbações pulmonares.</p> <p>Nenhum paciente apresentou evento adverso que levou a interrupção do tratamento.</p>

**Legenda:** pts: pontos; IC: intervalo de confiança; NR: Não Relatado; "Diferença entre tratamentos" = efeito do ivacaftor – efeito do placebo; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Questionário da fibrose cística – revisto); VEF1%: Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo.

**Conflito de interesses:** Todos os sete estudos foram patrocinados pela fabricante do medicamento Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

## PANORAMA DA TECNOLOGIA

## QUADRO 3 – PONTOS FORTES E FRACOS DA TECNOLOGIA

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ivacaftor possui mecanismo de ação relacionado diretamente à fisiopatologia da fibrose cística<sup>26,27</sup>. Os tratamentos até então utilizados se relacionavam às complicações da doença.</li> <li>- É administrado por via oral, o que pode favorecer adesão ao tratamento<sup>26,27</sup>.</li> <li>- A depender dos resultados do estudo fase 3 NCT02725567, o ivacaftor poderá ser aprovado para crianças com menos de dois anos de idade, visto que tal estudo contempla pacientes com esta idade<sup>8</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os resultados positivos do medicamento se relacionam a desfechos substitutos e não a desfechos centrados no paciente.</li> <li>- A prescrição de uso do medicamento deve ser limitada a doentes nos quais tenha sido confirmada a presença de uma das dez mutações referidas<sup>22</sup>. Portanto, é necessário método de genotipagem validado antes de se iniciar o uso, o que pode aumentar os custos indiretos do tratamento com o ivacaftor.</li> <li>- A evidência de benefício se restringe a mutações de CFTR específicas. Possui indicação para uma pequena parcela dos pacientes com FC. No Brasil tais mutações não alcançariam 1% das pessoas com FC<sup>43,44,45</sup>.</li> <li>- Não possui indicação para o tratamento de pacientes portadores de FC com a mutação mais frequente do gene <i>CFTR</i>, a <math>\Delta F508</math><sup>33</sup>.</li> <li>- Associado à cefaleia, dor orofaríngea, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal, dor abdominal, nasofaringite, diarreia, erupção cutânea, náuseas e tonturas<sup>36,37</sup>.</li> <li>- Há outros medicamentos em desenvolvimento, podendo se tornar potenciais tratamentos da doença. Um exemplo é o Riociguat (BAY63-2521) da Novartis, que tem um estudo fase 2 concluído (NCT02190604)<sup>7,8</sup>.</li> <li>- Existem outros tratamentos em estudo para a mesma indicação do ivacaftor, tais como a terapia gênica (pGM169/GL67A)<sup>7</sup>.</li> <li>- Todos os estudos com o ivacaftor foram patrocinados pela empresa fabricante<sup>36,37,38,39,40,41</sup>, o que gera conflito de interesses.</li> </ul>

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: VEF1%: Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo.

## REFERÊNCIAS

- 1 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Registros e autorizações, medicamentos**. Brasília, 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos>>. Acesso em: 8 dez. 2016.
- 2 NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Site**. Bethesda, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 8 dez. 2016.
- 3 CENTRO LATINO-AMERICANO E DO CARIBE DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. **Site**. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://lilacs.bvsalud.org/>>. Acesso em: 8 dez. 2016.
- 4 CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. **Site**. York, 2016. Disponível em: <<https://www.york.ac.uk/crd/>>. Acesso em: 8 dez. 2016.
- 5 NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Site**. 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/>>. Acesso em: 8 dez. 2016.
- 6 NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE. **Site**. 2016. Disponível em: <<https://www.guideline.gov/>>. Acesso em: 8 dez. 2016.
- 7 THOMSON REUTERS CORTELLIS. **Site**. Philadelphia, 2016. Disponível em: <<https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com>>. Acesso em: 20 jan. 2017.
- 8 CLINICAL TRIALS. **Find studies**: “ivacaftor”. Bethesda, 2016. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ivacaftor&Search=Search>>. Acesso em: 8 dez. 2016.
- 9 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Find medicine**: Kalydeco. London, 2012. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human\\_med\\_001575.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human_med_001575.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)> Acesso em: 8 dez. 2016.
- 10 UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Site**. Silver Spring, 2016. Disponível em: <<http://www.fda.gov/>>. Acesso em: 8 dez. 2016.
- 11 RIORDAN, J. R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, New York, v. 245, n. 4922, p. 1066-1073, 1989.
- 12 RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO M. A.; RIBEIRO, A. F. [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, p. S171-S186, 2002. Supl. 2.
- 13 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**: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, Amsterdam, v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008.

- 14 BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**. Brasília, 2014.
- 15 ROWNTREE, R. K.; HARRIS, A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. **Annals of Human Genetics**, Oxford, v. 67, n. 5, p. 471-485, 2003.
- 16 ESTIVILL, X.; BANCELLS, C.; RAMOS, C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. **Human mutation**, New York, v. 10, n. 2, p. 135-154, 1997.
- 17 MCKONE, E. F. et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. **Lancet**, London, v. 361, n. 9370, p. 1671-1676, 2003.
- 18 BOYLE, M. P.; DE BOECK, K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 1, n. 2, p. 158-163, 2013.
- 19 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**, Southampton, v. 18, n. 18, p. 1-106, 2014.
- 20 BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. Aprovar, na forma dos anexos desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - FIBROSE CÍSTICA - MANIFESTAÇÕES PULMONARES (Anexo I) e PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - FIBROSE CÍSTICA - INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA (Anexo II). **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 88, 11 maio 2010. Seção 1, p. 32-35.
- 21 UNITED STATES NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Genetics Home Reference**: Gene. Bethesda, 2017. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CFTR>>. Acesso em: 18 abr. 2017.
- 22 VERTEX PHARMACEUTICALS WORLDWIDE. **Site**. Boston, 2015. Disponível em: <[http://pi.vrtx.com/files/uspi\\_ivacaftor.pdf](http://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf)>. Acesso em: 18 jun. 2016.
- 23 COHEN-CYMBERKNOH, M.; SHOSEYOV, D.; KEREM, E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 183, n. 11, p. 1463-1471, 2011.
- 24 UPTODATE. **Overview of pharmacogenomics**. 2016. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pharmacogenomics?source=search\\_result&search=ivacaftor&selectedTitle=3~6](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pharmacogenomics?source=search_result&search=ivacaftor&selectedTitle=3~6)>. Acesso em: 11 abr. 2017.

- 25 UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Drugs@FDA**: FDA approved drug products. 2016. Disponível em: <[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/203188lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203188lbl.pdf)>. Acesso em: 30 jul. 2016.
- 26 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Find Medicine**: Kalydeco ivacaftor. London, 2016. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human\\_med\\_001575.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human_med_001575.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)>. Acesso em: 30 jul. 2016.
- 27 UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Highlights of prescribing information**: Kalydeco. 2016. Disponível em: <[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/203188s022i\\_207925s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/203188s022i_207925s003lbl.pdf)>. Acesso em: 30 jul. 2016.
- 28 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Resumo do EPAR destinado ao público**. London, 2016. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002494/WC500130744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002494/WC500130744.pdf)>. Acesso em: 30 jul. 2016.
- 29 HEALTH CANADA. **Drugs and Health Products**: regulatory decision summary: Kalydeco. Ottawa, 2016. Disponível em: <[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/rds-sdr/drug-med/rds\\_sdr\\_kalydeco\\_179589-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/rds-sdr/drug-med/rds_sdr_kalydeco_179589-eng.php)>. Acesso em: 30 jul. 2016.
- 30 VERTEX PHARMACEUTICALS WORLDWIDE. **Vertex receives european approval for KALYDECOTM (ivacaftor) in eight non-G551D gating mutations**. 2014. Disponível em: <<http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=863535>>. Acesso em: 30 jul. 2016.
- 31 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use**. London, 2014. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf)>. Acesso em: 18 jul. 2015.
- 32 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Medicamentos**: pesquisa clínica: considerações e definições para pesquisa clínica. 2015. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em: 15 jul. 2016.
- 33 FLUME, P. A. et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. **Chest**, New York, v. 142, n. 3, p. 718-724, 2012.
- 34 ACCURSO, F. J. et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 363, n. 21, p. 1991-2003, 2010.
- 35 DAVIES, J. et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 1, n. 8, p. 630-638, 2013.



- 36 RAMSEY, B. W. et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 365, n. 18, p. 1663-1672, 2011.
- 37 DAVIES, J. C. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 187, n. 11, p. 1219-1225, 2013.
- 38 MCKONE, E. F. et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 2, n. 11, p. 902-910, 2014.
- 39 DE BOECK, K. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. **Journal of Cystic Fibrosis**, Amsterdam, v. 13, n. 6, p. 674-680, 2014.
- 40 MOSS, R. B. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 3, n. 7, p. 524-533, 2015.
- 41 DAVIES, J. C. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 4, n. 2, p. 107-115, 2016.
- 42 FLEMING, T. R.; DEMETS, D. L. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled?. **Annals of Human Genetics**, Philadelphia, v. 125, n. 7, p. 605-613, 1996.
- 43 CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. **Patient registry**: 2008 annual data report to the Center directors. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2009.
- 44 BOYLE, M. P.; DE BOECK, K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 1, n. 2, p. 158-163, 2013.
- 45 GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS EM FIBROSE CÍSTICA. **Registro Brasileiro de Fibrose Cística**: relatório anual de 2012. São Paulo, 2012. Disponível em: <[http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2016/03/REBRAFC\\_2012.pdf](http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2016/03/REBRAFC_2012.pdf)>. Acesso em: 15 jul. 2016.



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

