

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ORKAMBI (LUMACAFITOR + IVACAFITOR)

*Orkambi é indicado para o tratamento da fibrose quística (FQ) em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR*

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

04/02/2021

Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 26/01/2021

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Lumacaftor + Ivacaftor

**Nome do medicamento:** Orkambi

**Apresentação:** 112 unidades, comprimido revestido por película, 200 mg + 125 mg, Nº de registo 5673702

**Titular da AIM:** Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Orkambi é indicado para o tratamento da fibrose quística (FQ) em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da fibrose quística (FQ) em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.

Existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do lumacaftor-ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte, em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, após avaliação do estudo de custo-consequência e do impacto orçamental associado à sua introdução no arsenal terapêutico, e após negociação das condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, admite-se a sua utilização em meio hospitalar, atendendo às características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

- 1.1. A doença é causada por uma mutação no gene CFTR que codifica a proteína CFTR, um canal de cloreto encontrado na superfície das células epiteliais em vários órgãos. A mutação F508del é a mutação mais frequente entre a população com fibrose quística<sup>1</sup>.
- 1.2. Em Portugal, a prevalência de fibrose quística (FQ) varia entre 1 em 6.000 a 1 em 8.000 nascimentos. Além disso, após a implantação da triagem neonatal em 2014, estima-se que 1 em 3.500-4.000 recém-nascidos terá fibrose quística. De acordo com os dados mais atualizados, o número atual de pacientes com fibrose quística é de aproximadamente 350. Em 2012, os doentes com a mutação F508del do gene CFTR representaram 63% dos doentes com fibrose quística em Portugal. Dessa população, 48% eram homozigotas<sup>1</sup>.
- 1.3. A fibrose quística é uma doença genética grave, mortal, autossômica recessiva (agravada evidentemente pela homozigotia). Tem um grau significativo de morbilidade, que aumenta ao longo do tempo, e mortalidade precoce. As repercussões pulmonares aparecem numa idade muito precoce, levando ao declínio da função pulmonar, que progressivamente piora e, finalmente, desencadeia a morte do doente. Os doentes sofrem frequentes exacerbações pulmonares (infecções que muitas vezes causam agravamento da função pulmonar) e deficiência nutricional, os quais também aumentam o risco de morte. A idade média de morte na Europa foi estabelecida em aproximadamente 30 anos em 2010<sup>1</sup>.
- 1.4. Os doentes homozigóticos F508del não produzem praticamente nenhuma proteína CFTR funcional na superfície epitelial. A mutação F508del, a mais frequente, é uma mutação muito complexa que resulta na produção de proteína defeituosa que, por sua vez, é retida no retículo endoplasmático e não traficada para a superfície celular. A pequena quantidade de proteína defeituosa que atinge a superfície celular tem uma abertura de canal defeituosa, isto é, não funciona adequadamente e é muito rapidamente removida da superfície da célula. Assim, os doentes homozigóticos F508del apresentam a forma mais grave da doença, caracterizada por

deterioração precoce da função pulmonar, infecções pulmonares recorrentes, deterioração do estado nutricional e insuficiência pancreática precoce<sup>1</sup>.

- 1.5. A deterioração gradual da função pulmonar, o número de infecções broncopulmonares e a desnutrição são os fatores que têm maior impacto na morbidade e também são fatores prognósticos independentes de mortalidade na fibrose quística. Por esta razão, os principais objetivos do tratamento são a manutenção da função pulmonar, a redução das infecções e a melhoria do estado nutricional do doente<sup>1</sup>.
- 1.6. A proteína CFTR entra na formação de um canal de cloretos, o qual está presente na superfície de células epiteliais de vários órgãos. A mutação F508del afeta a proteína CFTR causando principalmente um defeito no processamento e tráfico celulares que reduz a quantidade de CFTR na superfície celular, havendo, assim, uma probabilidade baixa de abertura do canal (defeito de regulação do canal)<sup>1</sup>.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

- 2.1. O lumacaftor é um corretor da CFTR que atua diretamente sobre a F508del-CFTR para melhorar o seu processamento e tráfico celulares, aumentando deste modo a quantidade de CFTR funcional na superfície celular. O ivacaftor é um potenciador da CFTR que facilita o aumento do transporte de cloretos, potenciando a probabilidade de abertura do canal (ou regulação) 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 íões cloreto. Os mecanismos exatos pelos quais o lumacaftor melhora o processamento e tráfico celulares da F508del-CFTR e a potenciação pelo ivacaftor da F508del-CFTR não são ainda completamente conhecidos<sup>1</sup>.
- 2.2. É o único medicamento disponível, à data, para a fibrose quística, para doentes homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, o que significa que não tem alternativas terapêuticas farmacológicas – preenche uma lacuna terapêutica, sendo uma inovação crítica. O ivacaftor tem AIM para a União Europeia (Kalydeco®) para outras mutações da CFTR da fibrose quística. Existem

tratamentos terapêuticos de suporte, não específicos, como antibióticos, solução hipersalina, dornase alfa, vitaminas, proteínas<sup>1</sup>.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

- 3.1. Analisou-se o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor na indicação aprovada, ou seja, “tratamento da fibrose quística (FQ) em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR”.
- 3.2. A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação do lumacaftor-ivacaftor.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Comparador
1.1. Doentes com fibrose quística com 12 ou mais anos de idade, que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR	Melhor terapêutica de suporte

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

- 4.1. As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) encontram-se na Tabela 2. Os *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”. Foram considerados críticos, os *outcomes* que previsivelmente podem modificar o sentido da avaliação.

**Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância**

Mortalidade global	crítico
Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto	importante
Hospitalização	crítico
Número de exacerbações pulmonares	crítico
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica	importante
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	crítico
Alteração do índice de massa corporal	crítico
Outros parâmetros espirométricos, como a capacidade vital	importante
Qualidade de vida relacionada com a saúde	crítico
Nº de eventos adversos	importante
Nº eventos adversos graves	crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

5.1. Considerou-se a evidência submetida pela empresa<sup>2</sup>, que incluiu dois estudos randomizados, em dupla ocultação.

### Estudos TRAFFIC e TRANSPORT<sup>2</sup>

- 5.2. Os estudos TRAFFIC e TRANSPORT<sup>2</sup> foram dois estudos randomizados, em dupla ocultação, que incluíram 1.122 doentes com fibrose quística homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, com duração de 24 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem lumacaftor 600 mg e ivacaftor 250 mg (n=185+187), lumacaftor 400 mg e ivacaftor 250 mg (n=187+189), ou placebo (n=187+187), e avaliou o efeito na variação absoluta, em relação ao início de tratamento, do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (FEV1).
- 5.3. Os estudos incluíram doentes com idade igual ou superior a 12 anos, com o diagnóstico de fibrose quística homozigótica para a mutação F508del no gene CFTR, com uma percentagem do FEV1 previsto entre 40% e 90%, e com fibrose quística estável. Os doentes continuaram a tomar as medicações pré-estudo durante o período dos estudos.
- 5.4. Os doentes alocados ao grupo lumacaftor 600 mg receberam lumacaftor 600 mg e ivacaftor 250 mg de 12 em 12 horas, os doentes alocados ao grupo lumacaftor 400 mg receberam lumacaftor 400 mg e ivacaftor 250 mg de 12 em 12 horas, e os doentes alocados ao grupo placebo receberam placebo de 12 em 12 horas.
- 5.5. A randomização foi feita através de um sistema centralizado de resposta-voz interativo. O *end point* primário de eficácia foi a variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre o início de tratamento e a semana 24, calculado como a média das semanas 16 e 24. Os *end points* secundários incluíram a variação relativa, em relação ao basal, na percentagem do FEV1 previsto (calculado como a média das semanas 16 e 24); a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no índice de massa corporal (IMC); a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no score do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) [os scores variam entre 0 e 100, com os scores mais altos indicando melhor qualidade de vida]; a percentagem de doentes com um aumento relativo na percentagem do FEV1 previsto igual ou superior a 5% (calculado como a média dos valores das semanas 16 e 24); e o número de exacerbações pulmonares entre o basal e a semana 24.
- 5.6. Foi estimado que seriam necessários 501 doentes (167 por grupo em cada estudo), para detetar com um poder de 99% uma diferença entre tratamentos de 5%, na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, entre os tratamentos ativos e placebo. Foi utilizada a correção de

*Bonferroni* para corrigir para multiplicidade. As análises de eficácia foram realizadas na população *intention-to-treat* (todos os doentes que foram randomizados). As análises de segurança foram realizadas na população que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

- 5.7. As características basais dos doentes nos estudos TRAFFIC e TRANSPORT agrupados, estão representadas na Tabela 3.

**Tabela 3: Características basais dos doentes dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT**

	Placebo (n=371)	Lumacaftor 600 mg (n=368)	Lumacaftor 400 mg (n=369)
Idade, anos	25,4 (12-64)	24,5 (12-54)	25,3 (12-57)
Sexo feminino, n (%)	181 (48,8)	182 (49,5)	182 (49,3)
Idade inferior a 18 anos, n (%)	96 (25,9)	96 (26,1)	98 (26,6)
Percentagem do FEV1 previsto, média (intervalo)	60,4 (33,9- 99,8)	60,8 (31,1-92,3)	60,5 (31,3- 96,5)
Índice de massa corporal, média (intervalo)	21,0 (14,1- 32,2)	21,0 (14,2-35,1)	21,5 (14,6- 31,4)
Colecistectomia prévia, n (%)	89 (20,8)	85 (19,8)	98 (23,0)
Manutenção da terapia prévia, n (%)			
Broncodilatadores	342 (92,2)	342 (92,9)	344 (93,2)
Dornase alfa	281 (75,7)	289 (78,5)	273 (74,0)
Antibióticos inalados	258 (69,5)	232 (63,0)	225 (61,0)
Azitromicina	233 (62,8)	233 (63,3)	215 (58,3)
Soro hipertónico inalado	220 (59,3)	197 (53,5)	227 (61,5)
Glucocorticóides inalados	220 (59,3)	213 (57,9)	212 (57,5)

- 5.8. No estudo TRAFFIC, descontinuaram o tratamento 7/187 doentes (3,7%) no grupo placebo, 13/185 doentes (7,0%) no grupo lumacaftor 600 mg, e 15/187 doentes (8,0%) no grupo lumacaftor 400 mg. No estudo TRANSPORT, descontinuaram o tratamento 5/187 doentes (2,7%) no grupo placebo, 11/187 doentes (5,9%) no grupo no grupo lumacaftor 600 mg, e 17/189 doentes (9,0%) no grupo lumacaftor 400 mg.

- 5.9. Nos dados agrupados dos dois estudos, observou-se uma diferença entre grupos (placebo vs lumacaftor) de 3,3% (IC95% 2,3 a 4,3;  $p < 0,001$ ) na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto no grupo lumacaftor 600 mg, e uma diferença de 2,8% (IC95% 1,8 a 3,8;  $p < 0,001$ ) na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto no grupo lumacaftor 400 mg.
- 5.10. Nos dados agrupados dos dois estudos, observou-se uma diferença entre grupos (placebo vs lumacaftor) na variação relativa, em relação ao basal, na percentagem do FEV1 previsto, de 5,6% (IC95% 3,8 a 7,3;  $p < 0,001$ ) no grupo lumacaftor 600 mg, e uma variação relativa, em relação ao basal, na percentagem do FEV1 previsto, de 4,8% (IC95% 3,0 a 6,6;  $p < 0,001$ ). A diferença entre lumacaftor e placebo na variação absoluta do índice de massa corporal (IMC), foi de 0,28 IC95% 0,15 a 0,42;  $p < 0,001$ ) no grupo lumacaftor 600 mg, e de 0,24 (IC95% 0,11 a 0,37;  $p < 0,001$ ) no grupo lumacaftor 400 mg. A diferença entre lumacaftor e placebo na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no score do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R), foi de 3,1 (IC95% 0,8 a 5,3;  $p = 0,007$ ) no grupo lumacaftor 600 mg, e foi de 2,2 (IC95% 0,0 a 4,5;  $p = 0,05$ ) no grupo lumacaftor 400 mg. A diferença entre lumacaftor e placebo na percentagem de doentes com um aumento relativo na percentagem do FEV1 previsto igual ou superior a 5% foi de 46,2% no grupo lumacaftor 600 mg (odds ratio 2,95;  $p < 0,001$ ), e de 39,0% no grupo lumacaftor 400 mg (odds ratio 2,22;  $p < 0,001$ ). O número de exacerbações pulmonares, foi de 251 em 371 doentes (67,7%) no grupo placebo, de 173 em 368 doentes (47,0%) no grupo lumacaftor 600 mg (rate ratio versus placebo 0,70; IC95% 0,56 a 0,87;  $p = 0,001$ ), e de 152 em 369 doentes (41,2%) no grupo lumacaftor 400 mg (rate ratio versus placebo 0,61; IC95% 0,49 a 0,76;  $p < 0,001$ ). O lumacaftor 400 mg – ivacaftor 250 mg adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou uma redução de 61% ( $p < 0,001$ ) de exacerbações pulmonares que conduziram a hospitalização, e a uma redução de 56% ( $p < 0,001$ ) de exacerbações pulmonares necessitando de antibióticos intravenosos, em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente.
- 5.11. Ocorreram eventos adversos em 355/370 doentes (95,9%) no grupo placebo, em 356/369 doentes (96,5%) no grupo lumacaftor 600 mg, e em 351/369 doentes (95,1%) no grupo lumacaftor 400 mg (lumacaftor 400 mg vs placebo: odds ratio 1,214; IC95% 0,602 a 2,446;  $P = 0,542$ );. Eventos adversos graves ocorreram em 106/370 doentes (28,6%) no grupo placebo, em 84/369 doentes (22,8%) no grupo lumacaftor 600 mg, e em 64/369 doentes (17,3%) no grupo lumacaftor 400 mg (lumacaftor 400 mg vs placebo: odds ratio 0,523; IC95% 0,368 a 0,743;  $P = 0,0003$ ). Interromperam o tratamento por eventos adversos 6/370 doentes (1,6%) no grupo

placebo, em 14/369 doentes (3,8%) no grupo lumacaftor 600 mg, e em 17/369 doentes (4,6%) no grupo lumacaftor 400 mg (lumacaftor 400 mg vs placebo: *odds ratio* 2,923; IC95% 1,142 a 7,517; P=0,0253). Não se observaram mortes durante o período de estudo.

5.12. Os eventos adversos mais frequentes, cuja incidência não foi superior nos grupos lumacaftor, foram, respetivamente nos grupos placebo, lumacaftor 600 mg, e lumacaftor 400 mg, infeção pulmonar (49,2%, 39,3%, e 35,8%), tosse (40,0%, 32,8%, e 28,2%), cefaleias (15,7%, 15,7%, e 15,7%), aumento da expetoração (18,9%, 14,9%, e 13,0%), e hemoptises (13,5%, 14,1%, e 13,6%). Dispneia ocorreu mais frequentemente nos grupos lumacaftor (placebo: 7,8%; lumacaftor 600 mg: 14,9%; lumacaftor 400 mg: 13,0%).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

6.1. O benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor foi depois analisado para cada *outcome*. A qualidade da evidência por *outcome* é apresentada na Tabela 4. A dose aprovada do lumacaftor-ivacaftor é de 800 mg por dia de lumacaftor, e de 500 mg por dia ivacaftor. Assim, apenas se avaliou o lumacaftor-ivacaftor na dose lumacaftor 400 mg -ivacaftor 250 mg, de 12 em 12 horas.

### Mortalidade global

6.2. O estudo não tinha poder estatístico para avaliar mortalidade global. Não foram relatadas mortes durante o período do estudo, pelo que não foi possível comparar a mortalidade global entre os grupos em comparação. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à mortalidade global.

### Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto

6.3. O lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou superioridade (diferença estatística) em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente. Nos dados agrupados dos dois estudos, observou-se uma diferença entre grupos (placebo vs lumacaftor 400 mg) de 2,8% (IC95% 1,8 a 3,8;  $p < 0,001$ ) na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto. Considerou-se que, embora esta diferença tenha significado estatístico, o seu significado clínico é incerto. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto.

### Hospitalização

6.4. Na evidência submetida, não existem dados globais sobre a hospitalização dos grupos em comparação. O lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a uma redução de 61% ( $p < 0,001$ ) nas exacerbações pulmonares que conduziram a hospitalização, em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à hospitalização global. Contudo, ficou demonstrado que o lumacaftor-ivacaftor adicionado a

melhor terapêutica de suporte parece reduzir o número de exacerbações com necessidade de hospitalização.

### **Número de exacerbações pulmonares**

6.5. O lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou superioridade (diferença estatística) em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente. O número de exacerbações pulmonares, foi de 251 em 371 doentes (67,7%) no grupo placebo, e de 152 em 369 doentes (41,2%) no grupo lumacaftor 400 mg (*rate ratio* versus placebo 0,61; IC95% 0,49 a 0,76;  $p < 0,001$ ). Assim, ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação ao número de exacerbações pulmonares.

### **Consumo de medicamentos para doença pulmonar**

6.6. Não existem dados sobre a evolução no consumo de medicamentos para a doença pulmonar (broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica), pelo que não foi possível comparar os grupos em comparação. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação ao consumo de medicamentos para doença pulmonar.

### **Sintomas (por exemplo dispneia) e sinais respiratórios**

6.7. Dados sobre a dispneia apenas estão disponíveis na informação sobre segurança. O lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou inferioridade em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente. Dispneia ocorreu mais frequentemente no grupo lumacaftor, tendo ocorrido em 7,8% no grupo controlo, e em 13,0% no grupo lumacaftor 400 mg (*odds ratio*: 1,659; IC95% 1,071 a 2,571;  $p = 0,023$ ). Assim, ficou demonstrado o dano adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação ao sintoma dispneia.

### **Índice de massa corporal (IMC)**

6.8. O lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou superioridade (diferença estatística) em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à

evolução do IMC. A diferença entre lumacaftor e controlo na variação absoluta do índice de massa corporal, foi de 0,24 (IC95% 0,11 a 0,37;  $p < 0,001$ ). Considerou-se que, embora esta diferença tenha significado estatístico, o seu significado clínico é incerto. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à evolução do índice de massa corporal.

### Outros parâmetros espirométricos como a capacidade vital

6.9. Não existem dados sobre a evolução da capacidade vital, pelo que não foi possível comparar os grupos em comparação em relação a este *outcome*. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à capacidade vital.

### Qualidade de vida relacionada com a saúde

6.10. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre o grupo lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte e a melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida. A diferença, em relação ao controlo, no score do domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)*, foi de 2,2 (IC95% 0,0 a 4,5;  $p = 0,05$ ). Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à qualidade de vida.

### Eventos adversos

6.11. Lumacaftor-ivacaftor apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante ao controlo. Ocorreram eventos adversos em 355/370 doentes (95,9%) no grupo placebo, em 356/369 doentes (96,5%) no grupo lumacaftor 600 mg, e em 351/369 doentes (95,1%) no grupo lumacaftor 400 mg (lumacaftor 400 mg vs placebo: *odds ratio* 1,214; IC95% 0,602 a 2,446;  $P = 0,542$ );).

### Eventos adversos graves

6.12. O lumacaftor-ivacaftor esteve associado a um menor número de eventos adversos graves. Eventos adversos graves ocorreram em 106/370 doentes (28,6%) no grupo melhor terapêutica de

suporte, e em 64/369 doentes (17,3%) no grupo lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte (lumacaftor 400 mg vs controlo: *odds ratio* 0,523; IC95% 0,368 a 0,743; P=0,0003). Assim, lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte apresenta um perfil de segurança pelo menos não inferior à melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação a eventos adversos graves.

### **Interrupção do tratamento por eventos adversos**

6.13. Mais doentes interromperam o tratamento por eventos adversos no grupo do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte do que no grupo da melhor terapêutica de suporte isoladamente. Interromperam o tratamento por eventos adversos 6/370 doentes (1,6%) no grupo da melhor terapêutica de suporte isoladamente, e em 17/369 doentes (4,6%) no grupo lumacaftor 400 mg adicionado a melhor terapêutica de suporte (lumacaftor 400 mg vs controlo: *odds ratio* 2,923; IC95% 1,142 a 7,517; P=0,0253). Assim, lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte apresenta um perfil de segurança inferior à melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação a interrupção de tratamento por eventos adversos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

- 7.1. Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.
- 7.2. A qualidade da evidência foi classificada como alta para o *outcome* variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, e como moderada para todos os outros *outcomes*. O *outcome* mortalidade classificado inicialmente como crítico, foi depois classificado como importante mas não crítico, devido ao facto de não se terem observado mortes durante os ensaios clínicos. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 4).
- 7.3. Esta classificação significa moderada certeza de resultados. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

- 8.1. Analisou-se a eficácia e segurança comparativa do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente, na indicação aprovada, ou seja, *“tratamento da fibrose quística (FQ) em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR”*.
- 8.2. Concluiu-se que a evidência relevante são os estudos TRAFFIC e TRANSPORT, que compararam lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente.
- 8.3. Avaliou-se a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte submetida pela empresa que inclui dois estudos randomizados (estudos TRAFFIC e TRANSPORT), em dupla ocultação, que incluíram 1.122 doentes com fibrose quística homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem lumacaftor 600 mg e ivacaftor 250 mg (n=185+187), lumacaftor 400 mg e ivacaftor 250 mg (n=187+189), ou placebo (n=187+187), e avaliou o efeito na variação absoluta, em relação ao início de tratamento, do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) previsto. O estudo teve um desenho de superioridade.
- 8.4. Notou-se que nos dados agrupados dos dois estudos, se observou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos (controlo vs lumacaftor 400 mg) de 2,8% (IC95% 1,8 a 3,8; p<0,001) na variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto no grupo lumacaftor 400 mg, ficando demonstrada a superioridade do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com a melhor terapêutica de suporte isoladamente. Considerou-se que, embora esta diferença tenha significado estatístico, o seu significado clínico é incerto. Acresce que embora se tenha observado uma diferença estatisticamente significativa, os estudos só tinham poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos de 5% quando a diferença observada foi de 2,8%. Assim, na presente avaliação, não ficou demonstrado o benefício adicional do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto.

- 8.5. Considerou-se que uma vez que os doentes incluídos nos dois estudos apresentavam fibrose quística ligeira a moderada (FEV1 entre 40% e 90%), os resultados observados podem não ser aplicáveis a pessoas com fibrose quística grave. Adicionalmente, e uma vez que os estudos submetidos tiveram curta duração (24 meses), os efeitos do lumacaftor-ivacaftor a longo prazo são desconhecidos.
- 8.6. Notou-se que, por *outcome*, lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou ser superior, em relação a melhor terapêutica de suporte isoladamente, no que diz respeito a variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto (importante), número de exacerbações pulmonares (crítico), e alteração do índice de massa corporal (crítico); mostrou ser inferior em relação a sintomas como dispneia (crítico), e interrupção do tratamento por eventos adversos (crítico); e não mostrou diferenças ou não foi possível comparar em relação a mortalidade global (crítico), hospitalização (crítico), consumo de medicamentos para a doença pulmonar (importante), capacidade vital (importante), qualidade de vida (crítico), número de eventos adversos (importante), e número de eventos adversos graves (crítico). Considerou-se que, embora esta diferença entre grupos em relação aos *outcomes* variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto e alteração do índice de massa corporal tenha significado estatístico, a pequena amplitude do efeito tornam o seu significado clínico incerto.
- 8.7. Notou-se que em relação às exacerbações pulmonares, o lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a uma redução de 39% em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente (rate ratio versus placebo 0,61; IC95% 0,49 a 0,76;  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, o lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a uma redução de 61% ( $p < 0,001$ ) nas exacerbações pulmonares que conduziram a hospitalização, em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente. Estes resultados foram considerados relevantes.
- 8.8. Procedeu-se a um balanço risco-benefício do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte no tratamento da fibrose quística em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, e concluiu que o lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte apresenta benefício adicional em relação a melhor terapêutica de suporte isoladamente. Em relação ao *outcome* número de exacerbações pulmonares, os intervalos de confiança a 95% classificam a amplitude do efeito como

“moderado”. Contudo, este efeito benéfico é contrabalançado pelo maior dano em relação a sintomas como dispneia.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

- 9.1. Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do lumacaftor-ivacaftor na indicação aprovada, ou seja, no tratamento da fibrose quística em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR.
- 9.2. Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente.
- 9.3. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:
  - 9.3.1. Dois estudos randomizados, em dupla ocultação, que compararam lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte com a melhor terapêutica de suporte isoladamente, para tratamento da fibrose quística em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, mostrou que o lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte é superior (comparação estatística) ao comparador, em relação ao *outcome* variação absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo.
  - 9.3.2. Por *outcome*, lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou ser superior, em relação a melhor terapêutica de suporte isoladamente, no que diz respeito à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, número de exacerbações pulmonares, e alteração do índice de massa corporal, e mostrou ser inferior em relação a sintomas como dispneia, e interrupção do tratamento por eventos adversos. Em relação aos *outcomes* variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto e alteração do índice de massa corporal, a considerou-se que embora a diferença entre grupos tenha significado estatístico, a pequena amplitude do efeito torna o seu significado clínico incerto.

## 10. Avaliação económica

- 10.1 Foi realizada uma análise de custo utilidade para avaliar os custos e benefícios da utilização do medicamento Orkambi (lumacaftor+ivacaftor) no tratamento de fibrose quística em doentes homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, com idade igual ou superior a doze anos. Estes custos e benefícios clínicos foram avaliados por comparação com a melhores cuidados de saúde, na perspetiva da Sociedade (mas sem incluir os custos indiretos).
- 10.2 Foi desenvolvido um modelo de simulação individual. O horizonte temporal foi a esperança de vida.
- 10.3 A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Todos os recursos foram medidos com base em dados portugueses e valorizados com fontes oficiais portuguesas.
- 10.4 Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do lumacaftor+ivacaftor em comparação com a melhores cuidados de suporte.
- 10.5 Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

- 11.1. Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do lumacaftor-ivacaftor na indicação aprovada, ou seja, no tratamento da fibrose quística em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.
- 11.2. Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente.
- 11.3. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:
- 11.3.1. Dois estudos randomizados, em dupla ocultação, que compararam lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte com a melhor terapêutica de suporte isoladamente, para tratamento da fibrose quística em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, mostrou que o lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte é superior (comparação estatística) ao comparador, em relação ao *outcome* variação absoluta do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo.
  - 11.3.2. Por *outcome*, lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou ser superior, em relação a melhor terapêutica de suporte isoladamente, no que diz respeito à variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto, número de exacerbações pulmonares, e alteração do índice de massa corporal, e mostrou ser inferior em relação a sintomas como dispneia, e interrupção do tratamento por eventos adversos. Em relação aos *outcomes* variação absoluta da percentagem do FEV1 previsto e alteração do índice de massa corporal, considerou-se que, embora a diferença entre grupos tenha significado estatístico, a pequena amplitude do efeito torna o seu significado clínico incerto.
- 11.4. Na avaliação económica, após avaliação do estudo de custo-utilidade e do impacto orçamental associado à sua introdução no arsenal terapêutico, e após negociação das condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, admite-se a sua utilização em meio hospitalar, atendendo às características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 12. Referências bibliográficas

- 12.1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Lumacaftor - ivacaftor para tratamento da fibrose quística em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR). INFARMED I.P., março de 2017
- 12.2. Wainwright CE et al. Lumacaftor - ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phr508del CFTR. N Engl J Med 2015; 373: 220-231

	Risco de viés									
<i>Outcomes</i>	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Mortalidade global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	alta	importante	2
Hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Número de exacerbações pulmonares	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	2
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	2
Alteração do índice de massa corporal	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	0

Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor)

Outros parâmetros espirométricos, como a capacidade vital	Sem dados		importante	0						
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	2
Nº de eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	importante	2
Nº eventos adversos graves	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	2
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim*	moderada	crítico	2

\*Tamanho da amostra inferior ao Tamanho Ótimo de Informação (TOI). Sem poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos

Tabela 4: Tabela perfil de evidência por *outcome*