

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ORKAMBI (LUMACAFITOR + IVACAFITOR)

Tratamento da fibrose quística (FQ) em crianças com idades entre os 2 e os 11 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.

22/07/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 21/07/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Lumacaftor + Ivacaftor

Nome do medicamento: Orkambi

Apresentações:

- 112 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 125 mg, n.º registo 5738919;
- 56 Granulado em saqueta, 100 mg + 125 mg, n.º registo 5772934;
- 56 Granulado em saqueta, 150 mg + 188 mg, n.º 5772942.

Titular da AIM: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento da fibrose quística (FQ) em crianças com idades entre os 2 e os 11 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 na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento da fibrose quística (FQ) em crianças com idades entre os 2 e os 11 anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.*

O medicamento Orkambi adicionado a melhor terapêutica de suporte foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável face a melhor terapêutica de suporte isoladamente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Orkambi no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença é causada por uma mutação no gene CFTR que codifica a proteína CFTR, um canal de cloreto encontrado na superfície das células epiteliais em vários órgãos. A mutação F508del é a mutação mais frequente entre a população com fibrose quística.

Em Portugal, a prevalência de fibrose quística (FQ) varia entre 1 em 6.000 a 1 em 8.000 nascimentos (*Sousa et al., 2015; Pereira et al., 2013*). Além disso, após a implementação do rastreio neonatal em 2014, estima-se que 1 em 1.700 recém-nascidos terá FQ. De acordo com os dados mais atualizados, o número atual de pacientes com FQ é de aproximadamente 350 (Referenciação, Rede Nacional de Especialidade Hospitalar). Em 2012, os doentes com a mutação F508del do gene CFTR representaram 63% dos doentes com FQ em Portugal. Dessa população, 48% eram homozigotos (*Pereira et al., 2013*). Os doentes homozigóticos F508del não produzem praticamente nenhuma proteína CFTR funcional na superfície epitelial. Assim, a mutação F508del, a mais frequente, é uma mutação muito complexa que resulta na produção de proteína defeituosa que, por sua vez, é retida no retículo endoplasmático e não na superfície celular. A pequena quantidade de proteína defeituosa que atinge a superfície celular tem uma abertura de canal defeituosa, isto é, não funciona adequadamente e é muito rapidamente removida da superfície da célula.

Assim, os doentes homozigóticos F508del apresentam a forma mais grave da doença, caracterizada por deterioração precoce da função pulmonar, infeções pulmonares recorrentes, deterioração do estado nutricional e insuficiência pancreática precoce (*Munck, 2013*).

A FQ é uma doença genética grave, com mortalidade em idades jovens, autossómica recessiva. Tem um grau significativo de morbilidade, que aumenta ao longo do tempo, e, como referido, mortalidade precoce. As repercussões pulmonares aparecem numa idade muito precoce, levando ao declínio da função pulmonar, que progressivamente agrava e, finalmente, desencadeia a morte do doente. Os doentes sofrem frequentes exacerbações pulmonares (infeções que muitas vezes causam agravamento da função pulmonar) e desnutrição, os quais também aumentam o risco de morte; existe ainda repercussão a nível de outros órgãos. A média de idade até à data do óbito na Europa foi estabelecida em aproximadamente 30 anos em 2010 (*Quintana-Gallego et al., 2016*).

A deterioração gradual da função pulmonar, o número de infeções broncopulmonares e a desnutrição são os fatores que têm maior impacto na morbilidade e também são fatores prognósticos independentes de mortalidade na FQ (*Liou et al., 2001*). Por esta razão, os principais objetivos do tratamento são a manutenção da função pulmonar, a redução das infeções e a melhoria do estado nutricional do doente (*Registry, Cystic Fibrosis Foundation Patient, 2014*).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A proteína CFTR 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).

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 iões 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.

Na presente data não existem disponíveis em Portugal outros medicamentos específicos para o tratamento de doentes com fibrose quística, nesta faixa etária, sendo utilizada na prática clínica apenas terapêutica de suporte, que inclui pó de manitol para inalação, solução hipertónica inalada, anti-inflamatórios, broncodilatadores, antibióticos inalados, antibióticos endovenosos, e mucolíticos inalados, entre outros.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de lumacator+ivacaftor “*para o tratamento da fibrose quística (FQ) em crianças com idades entre os 2 e os 11 anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR*”.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação de lumacaftor+ivacaftor.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes com idades entre 2 e 11 anos de idade, com fibrose quística, homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR.	Lumacaftor+ivacaftor	Melhor terapêutica de suporte

Melhor terapêutica de suporte inclui pó de manitol para inalação, solução hipertônica inalada, anti-inflamatórios, broncodilatadores, antibióticos inalados, antibióticos endovenosos, e mucolíticos inalados, entre outros.

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	em	A dose recomendada é: dos 2 a 5 anos e com peso inferior a 14 kg: uma saqueta de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em intervalos de 12 horas 2 a 5 anos e com peso igual a 14 kg ou superior: uma saqueta de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg em intervalos de 12 horas 6 anos ou mais: 2 comprimidos de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em intervalos de 12 horas
	Medicamento comparador		NA
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	em	-
	Medicamento comparador		-

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

As medidas de resultado definidas encontram-se na Tabela 3. Classificaram-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas”. Foram consideradas críticas, as medidas de resultado que previsivelmente podem modificar o sentido da avaliação.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

<i>Medida de resultado</i>	Pontuação	Importância
Mortalidade global	9	crítico
Alteração do FEV1 previsto	6	importante
Hospitalização	8	crítico
Exacerbações pulmonares	8	crítico
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica	4	importante
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	7	crítico
Progressão estatoponderal	7	crítico
Outros parâmetros espirométricos (por exemplo, alteração da capacidade vital)	6	importante
Qualidade de vida relacionada com a saúde	9	crítico
Nº de eventos adversos	6	importante
Nº eventos adversos graves	8	crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	7	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Foram submetidos 5 estudos:

- estudo VX14-809-109² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com duração de 24 semanas, que incluiu 206 doentes com idades entre 6 e 11 anos, com fibrose quística, homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que comparou lumacaftor+ivacaftor com placebo. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação, tendo sido descrito em detalhe e analisado.
- estudo VX13-809-011 (parte B)³ foi um estudo aberto, de fase 3, monobraço, que avaliou a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica da associação de lumacaftor com ivacaftor, em crianças com idades entre os 6 e os 11 anos de idade, homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR. Considerou-se que, pelo seu desenho, este estudo não era relevante para avaliar a eficácia ou segurança comparativa.
- estudo VX15-809-110⁴ foi um de extensão dos estudos 109 e 011B, e que comparou uma coorte tratada com lumacaftor-ivacaftor com uma coorte não tratada. Trata-se de um estudo aberto, de carácter observacional. Considerou-se que, pelo seu desenho, este estudo não era relevante para avaliar a eficácia e segurança comparativa.
- estudo VX15-809-115⁵ foi um estudo de fase 3, monobraço, para avaliar a segurança e farmacocinética de lumacaftor com ivacaftor em crianças com idades entre os 2 e os 5 anos de idade, homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR. A parte A do estudo foi efetuado em 5 centros nos EUA e a parte B em 20 centros dos EUA. Na parte A, os doentes fizeram a medicação experimental durante 15 dias, com objetivos de farmacocinética, e na parte B durante 24 semanas, com objetivos de segurança. Na parte B, foram incluídos 60 doentes. Considerou-se que se trata essencialmente de um estudo de segurança que permitiu expandir a indicação do tratamento para as crianças entre os 2 e os 5 anos. Essa avaliação já foi feita pela Agência Europeia do Medicamento. Por ser de natureza não comparativa, considerou-se que este estudo não era relevante para a

Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor)

presente avaliação, tendo decidido que o resultado da análise do estudo VX14-809-109, que incluiu crianças entre os 6 e os 11 anos, se aplicaria também às crianças entre os 2 e os 5 anos.

- estudo VX16-809-116⁶ foi um estudo de fase 3, monobraço, de *rollover*, para avaliar a segurança a longo prazo de lumacaftor com ivacaftor, em crianças com idades entre os 2 e os 5 anos de idade, homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR (incluídas no estudo VX15-809-115). Considerou-se que se trata essencialmente de um estudo de segurança que permitiu expandir a indicação do tratamento para as crianças entre os 2 e os 5 anos. Essa avaliação já foi feita pela Agência Europeia do Medicamento. Por ser de natureza não comparativa, considerou-se que este estudo não era relevante para a presente avaliação, tendo-se decidido que o resultado da análise do estudo VX14-809-109, que incluiu crianças entre os 6 e os 11 anos, se aplicaria também às crianças entre os 2 e os 5 anos.

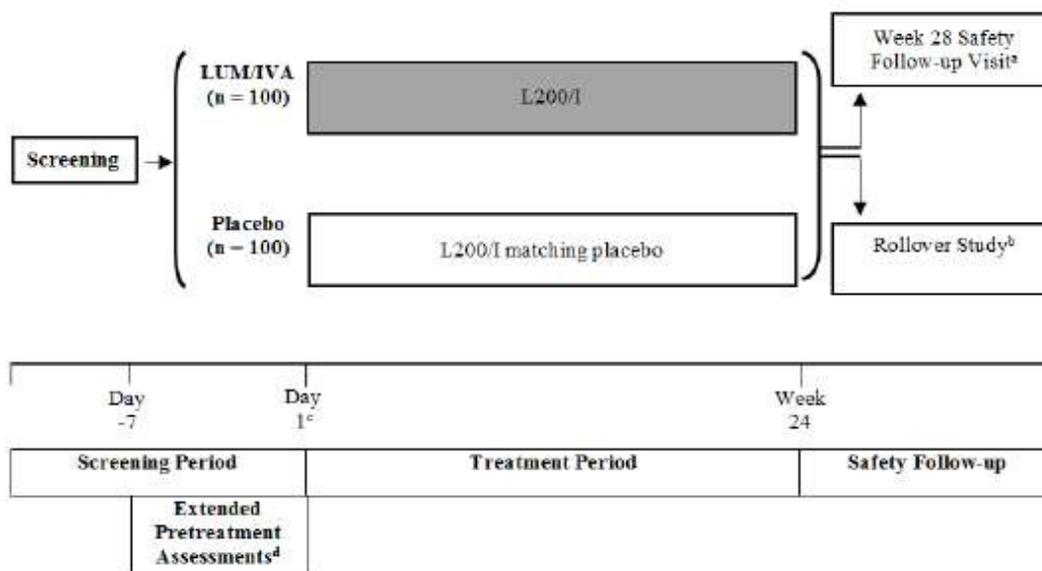
Estudo VX14-809-109²

Desenho de estudo

O estudo VX14-809-109² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 9 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com duração de 24 semanas, que incluiu 206 doentes com idades entre 6 e 11 anos, com fibrose quística, homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lumacaftor 200 mg e ivacaftor 250 mg cada 12 horas (n=103), ou placebo (n=101), e avaliou o efeito na variação absoluta, em relação ao início de tratamento, do índice de depuração pulmonar (*lung clearance index*, LCI_{2,5}).

O desenho de estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter entre 6 e 11 anos, pesarem pelo menos 15 quilos, ter um diagnóstico confirmado de fibrose quística (definida como presença de duas mutações causadoras de fibrose quística, e doença sino-pulmonar crónica ou alterações nutricionais/gastrointestinais crónicas), apresentarem uma percentagem do volume expiratório forçado no primeiro segundo previsto (ppFEV₁) de 70 ou mais, e terem um índice de depuração pulmonar LCl_{2,5} de 7,5 ou mais.

Para serem elegíveis os doentes tinham de apresentar uma mutação F508del no gene CFTR em ambos os alelos (homozigotos), apresentarem fibrose quística considerada como estável pelo investigador, e serem capazes de engolir comprimidos.

Foram excluídos os doentes com comorbilidades que colocassem um risco adicional ou pudessem confundir os resultados (por exemplo, história de cirrose com hipertensão portal, história de fatores de risco para *torsades de pointes*), alterações laboratoriais clinicamente significativas (por exemplo, hemoglobina inferior a 10 gramas por decilitro, ou função hepática ou renal anormal [definida como uma taxa de filtração glomerular igual ou inferior a 45 mL/min/1,73 m²]), presença de infeção respiratória aguda superior

Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor)

ou inferior, exacerbação pulmonar ou alterações no tratamento da doença nos últimos 28 dias, ou uma história de transplantação hematológica ou de órgão sólido.

Foram ainda excluídos os doentes que apresentassem, no ECG com 12 derivações, um $Q_{tc} > 450$ msegundos, ou que tivessem história de cataratas ou evidência de cataratas considerada clinicamente significativa por oftalmologista ou optometrista.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, usando um sistema de resposta web voz interativo, para receberem lumacaftor 200 mg e ivacaftor 250 mg, cada 12 horas (n=103), ou placebo (n=101).

A aleatorização foi estratificada pelo peso (<25 Kg vs ≥ 25 Kg), e gravidade do ppFEV₁ (<90 vs ≥ 90).

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

Os participantes, pais/cuidadores, e pessoal do estudo não foram informados durante o estudo dos valores de LCI, espirometria, cloro no suor, e resultados de imagem.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados para receberem comprimidos contendo 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor, administrados oralmente (2 comprimidos de 12 em 12 horas), na dose diária de 200 mg lumacaftor e 250 mg de ivacaftor, até à semana 24.

Nas visitas dos dias 1 e 15, e semanas 4, 16, e 24, foi medido o LCI_{2,5} por *multiple breath N₂ washout* (Exhalyzer D, EcoMedics AG, Duernen, Suíça). Durante este teste, um gaz

Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor)

marcador (N_2) é eliminado dos pulmões enquanto o doente respira com oxigénio a 100%. O $LCl_{2,5}$ representa o número de *turnovers* necessários para reduzir a concentração do gás marcador para 1/40 da sua concentração inicial. Uma redução no $LCl_{2,5}$ indica melhoria na homogeneidade ventilatória. Todos os operadores de *multiple breath washout* (MBW) foram certificados por um centro regional MBW, e os testes foram executados de acordo com protocolo padrão, e revistos centralmente.

Foi realizada espirometria em todas as visitas, e foi medida a concentração de cloro no suor nas visitas dias 1 e 15, e semanas 4, 16, e 24. Em todas as visitas foi aplicado o questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R).

Foi feita determinação da elastase fecal, basalmente e na semana 24.

As avaliações de segurança incluíram eventos adversos (determinados pelo investigador), avaliações laboratoriais, sinais vitais, oximetria, eletrocardiogramas, exames físicos, exames oftalmológicos, e espirometria (incluindo medições pós-dose seriadas).

Na semana 24, aos doentes que terminaram o estudo, foi oferecida a possibilidade de serem incluídos num estudo de extensão, aberto, até à semana 96.

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a variação absoluta média, entre o basal e a semana 24, no LCI_{2,5}.

As medidas de eficácia secundárias incluíram a variação média absoluta, entre o basal e o dia 15 e a semana 4, na concentração de cloro no suor, a variação absoluta no IMC entre o basal e a semana 24, e a variação média absoluta no domínio respiratório do CFQ-R, entre o basal e a semana 24.

Outras medidas de eficácia secundárias incluíram a variação no LCI_{5,0} (média de todas as visitas até à semana 24 inclusive), variação absoluta e relativa no ppFEV₁ (média de todas as visitas até à semana 24 inclusive), parâmetros nutricionais (peso, altura, e Z scores correspondentes), variação absoluta no *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (média de todas as visitas até à semana 24 inclusive), tempo até à primeira exacerbação (até à semana 24), ocorrência de pelo menos uma exacerbação, número de exacerbações pulmonares, e segurança.

As exacerbações pulmonares foram definidas como início ou mudança no tratamento antibiótico (endovenoso, inalado ou oral) motivados por pelo menos 4 dos seguintes sintomas ou sinais: alteração na expectoração, hemoptises aumentadas ou de novo, aumento na tosse, aumento de dispneia, mal-estar fadiga ou letargia, temperatura acima de 38°C, anorexia e perda de peso, dor sinusal, alteração da secreção nasal, alterações no exame físico do torax, diminuição da função pulmonar de 10%, alterações radiológicas indicativas de infeção pulmonar.

O ajustamento da altura foi baseada na pontuação-z altura-para-a-idade e percentis correspondentes usando uma distribuição normal padrão. Os percentis de altura foram agrupados utilizando as regras descritas na Tabela 4.

Tabela 4: *Percentis agrupados para a pontuação-z altura-para-a-idade*

Calculated Percentiles (%)	Grouped Percentiles (%)
0 to <7.5	5
7.5 to <17.5	10
17.5 to <37.5	25
37.5 to <62.5	50
62.5 to <82.5	75
82.5 to <92.5	90
92.5 to 100	95

Fonte: Extraído de referência 2

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia e segurança foi utilizada a população *full analysis set (FAS)*, que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

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

Assumindo-se que a diferença entre grupos na variação absoluta média, entre o basal e a semana 24, no $LCl_{2,5}$, é de 0,68, e que existiriam 10% de dados em falta/*dropouts*, estimou-se que seriam necessários 200 doentes (100 doentes em cada grupo) para fornecer um poder de 90% para detetar essa diferença a um nível de significância (bilateral) de 0,05.

O estudo não tinha poder para as análises secundárias, não tendo sido realizados ajustamentos para multiplicidade. O efeito de tratamento na população de interesse foi avaliado baseado na medida de eficácia primária e a totalidade das medidas de eficácia secundárias principais.

A análise primária foi baseada num modelo de efeitos mistos (*mixed-effect model*) para medidas repetidas (MMRM). O modelo incluiu a variação absoluta, em relação ao basal, no $LCl_{2,5}$ como a variável dependente, o tratamento, a visita, e a interação tratamento-visita como efeitos fixos, e o doente como efeito aleatório, com ajustamentos para peso (<25 Kg vs \geq 25 Kg), gravidade de $ppFEV_1$ (<90 vs \geq 90), e

$LCI_{2,5}$ (como uma variável contínua). O resultado primário obtido do modelo MMRM foi a média do efeito de tratamento observado em todas as visitas até à semana 24.

A análise das variáveis contínuas correspondendo a *medidas de eficácia* secundárias, foram também baseadas no modelo MMRM, com o $LCI_{2,5}$ substituído pela variável basal referente à medida de eficácia analisada como covariável no modelo, exceto nos casos da variação absoluta no IMC e variação absoluta no $ppFEV_1$ nos quais o $LCI_{2,5}$ foi removido como covariável.

Não foram feitos quaisquer ajustamentos para multiplicidade, em relação às medidas de eficácia secundárias, sendo fornecidos os valores nominais de p.

Resultados

Fluxo de doentes

Foram aleatorizados 206 doentes, 104 ao grupo lumacaftor+ivacaftor e 102 ao grupo placebo. Do total, 204 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo (103 no grupo lumacaftor+ivacaftor e 101 no grupo placebo).

Completaram as 24 semanas de tratamento, 97/103 doentes (94%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e 96/101 doentes (95%) no grupo placebo.

O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

Disposition/Reason	n (%) ^a		
	Placebo N = 101	L200/I N = 103	Overall N = 204
All Subjects Set^b	102	104	206
Randomized	102	104	206
FAS^c	101	103	204
Safety Set^d	101	103	204
Imaging Substudy Set^e	7	12	19
Randomized but never dosed	1	1	2
Completed treatment	96 (95.0)	97 (94.2)	193 (94.6)
Discontinued treatment	5 (5.0)	6 (5.8)	11 (5.4)
Reasons			
AE	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Subject refused further dosing (not due to AE)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Did not meet eligibility criteria	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Last completed on-treatment scheduled visit			
Day 1	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Day 15	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Week 4	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Week 8	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Week 12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Week 20	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Week 24	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed study	98 (97.0)	98 (95.1)	196 (96.1)
Discontinued study	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Reasons			
AE	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
Withdrawal of consent (not due to AE)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Other	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes apresentavam em média uma idade de 8,8 anos, e 59% eram do sexo feminino.

Mais doentes no grupo lumacaftor+ivacaftor apresentavam um ppFEV₁ inferior a 70 (10% vs 1%), e mais doentes no grupo placebo tinham sido previamente tratados com antibióticos inalados (30% vs 19%), e com corticoides inalados (47% vs 37%).

As características basais dos doentes incluídos no estudo estão representadas nas Tabelas 6, 7, 8 e 9.

Tabela 6: *Características demográficas da população*

	Placebo N = 101	L200/T N = 103	Overall N = 204
Age at screening (years)			
n	101	103	204
Mean (SD)	8.9 (1.57)	8.7 (1.60)	8.8 (1.59)
SE	0.16	0.16	0.11
Median	9.0	9.0	9.0
Min, Max	6, 11	6, 11	6, 11
Age at baseline (years)			
n	101	103	204
Mean (SD)	8.9 (1.59)	8.7 (1.60)	8.8 (1.59)
SE	0.16	0.16	0.11
Median	9.0	9.0	9.0
Min, Max	6, 12	6, 12	6, 12
Sex, n (%)			
Male	43 (42.6)	40 (38.8)	83 (40.7)
Female	58 (57.4)	63 (61.2)	121 (59.3)
Childbearing potential, n (%)^a			
Yes	0	2 (3.2)	2 (1.7)
No	58 (100.0)	61 (96.8)	119 (98.3)
Race, n (%)			
White	96 (95.0)	100 (97.1)	196 (96.1)
Black or African American	0	0	0
Asian	1 (1.0)	0	1 (0.5)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Not Collected per Local Regulations	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Other	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Not Hispanic or Latino	97 (96.0)	101 (98.1)	198 (97.1)
Not Collected per Local Regulations	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Unknown	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Region, n (%)			
North America	60 (59.4)	59 (57.3)	119 (58.3)
Europe	29 (28.7)	28 (27.2)	57 (27.9)
Australia	12 (11.9)	16 (15.5)	28 (13.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 7: Características clínicas da população

Characteristic	Placebo N = 101	L200/I N = 103	Overall N = 204
Weight			
<25 kg	28 (27.7)	30 (29.1)	58 (28.4)
≥25 kg	73 (72.3)	73 (70.9)	146 (71.6)
Weight (kg)			
n	101	103	204
Mean (SD)	30.2 (6.8)	29.4 (6.5)	29.8 (6.6)
SE	0.7	0.6	0.5
Median	29.3	28.4	28.8
Min, Max	20.0, 51.2	17.7, 47.4	17.7, 51.2
Weight z-score			
n	101	103	204
Mean (SD)	-0.21 (0.76)	-0.21 (0.82)	-0.21 (0.79)
SE	0.08	0.08	0.06
Median	-0.15	-0.17	-0.16
Min, Max	-1.86, 1.61	-2.25, 1.81	-2.25, 1.81
Height (cm)			
n	101	103	204
Mean (SD)	134.4 (10.3)	133.2 (10.8)	133.8 (10.5)
SE	1.0	1.1	0.7
Median	133.1	133.2	133.2
Min, Max	113.8, 154.0	109.5, 159.0	109.5, 159.0
Height z-score			
n	101	103	204
Mean (SD)	-0.16 (0.76)	-0.11 (0.97)	-0.14 (0.87)
SE	0.08	0.10	0.06
Median	-0.10	-0.09	-0.09
Min, Max	-1.91, 1.87	-2.29, 2.52	-2.29, 2.52
BMI (kg/m²)			
n	101	103	204
Mean (SD)	16.55 (1.96)	16.38 (1.66)	16.46 (1.81)
SE	0.19	0.16	0.13
Median	16.20	16.23	16.23
Min, Max	12.72, 22.73	12.83, 21.07	12.72, 22.73

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 8: Características clínicas da população

Characteristic	Placebo N = 101	L200/I N = 103	Overall N = 204
BMI z-score			
n	101	103	204
Mean (SD)	-0.14 (0.88)	-0.14 (0.84)	-0.14 (0.86)
SE	0.09	0.08	0.06
Median	-0.18	-0.13	-0.18
Min, Max	-2.51, 1.73	-3.24, 1.54	-3.24, 1.73
LCI_{1.5}			
<7.5	5 (5.0)	3 (2.9)	8 (3.9)
≥7.5	96 (95.0)	100 (97.1)	196 (96.1)
LCI_{1.5}			
n	101	103	204
Mean (SD)	10.26 (2.24)	10.30 (2.36)	10.28 (2.29)
SE	0.22	0.23	0.16
Median	9.72	9.69	9.72
Min, Max	6.55, 15.82	7.10, 16.38	6.55, 16.38
Sweat chloride (mmol/L)			
n	98	102	200
Mean (SD)	103.4 (9.8)	102.6 (10.3)	103.0 (10.1)
SE	1.0	1.0	0.7
Median	104.6	104.4	104.5
Min, Max	64.5, 123.0	46.0, 119.0	46.0, 123.0
ppFEV₁, n (%)			
<70	1 (1.0)	10 (9.7)	11 (5.4)
≥70 to <90	47 (46.5)	42 (40.8)	89 (43.6)
≥90 to ≤105	44 (43.6)	38 (36.9)	82 (40.2)
>105	9 (8.9)	12 (11.7)	21 (10.3)
ppFEV₁ (percentage points)			
n	101	102	203
Mean (SD)	90.7 (10.8)	88.8 (13.7)	89.8 (12.4)
SE	1.1	1.4	0.9
Median	90.7	89.4	90.5
Min, Max	70.0, 114.7	48.6, 119.6	48.6, 119.6
FEV₁ (L)			
n	101	102	203
Mean (SD)	1.59 (0.33)	1.54 (0.38)	1.56 (0.36)
SE	0.03	0.04	0.02
Median	1.60	1.50	1.55
Min, Max	0.90, 2.48	0.62, 2.78	0.62, 2.78
FVC (L)			
n	101	102	203
Mean (SD)	1.94 (0.40)	1.90 (0.45)	1.92 (0.43)
SE	0.04	0.04	0.03
Median	1.90	1.84	1.88
Min, Max	1.14, 2.96	0.95, 3.13	0.95, 3.13

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 9: *Características clínicas da população*

Characteristic	Placebo N = 101	L200/I N = 103	Overall N = 204
Received dornase alfa^a, n (%)			
Yes	88 (87.1)	88 (85.4)	176 (86.3)
No	13 (12.9)	15 (14.6)	28 (13.7)
Received any inhaled antibiotic^a, n (%)			
Yes	30 (29.7)	20 (19.4)	50 (24.5)
No	71 (70.3)	83 (80.6)	154 (75.5)
Receiving any inhaled bronchodilator^a, n (%)			
Yes	82 (81.2)	85 (82.5)	167 (81.9)
Short-acting only	64 (63.4)	67 (65.0)	131 (64.2)
(Short-acting and long-acting) or long-acting only	18 (17.8)	18 (17.5)	36 (17.6)
No	19 (18.8)	18 (17.5)	37 (18.1)
Receiving any inhaled hypertonic saline^a, n (%)			
Yes	54 (53.5)	67 (65.0)	121 (59.3)
No	47 (46.5)	36 (35.0)	83 (40.7)
Receiving any inhaled corticosteroids^a, n (%)			
Yes	47 (46.5)	38 (36.9)	85 (41.7)
No	54 (53.5)	65 (63.1)	119 (58.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> status^b, n (%)			
Positive	43 (42.6)	44 (42.7)	87 (42.6)
Non-mucoid/dry only (no other subtypes)	15 (14.9)	16 (15.5)	31 (15.2)
Mucoid present (no non-specific or small colony variant)	6 (5.9)	7 (6.8)	13 (6.4)
Small colony variant present (no non-specific)	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
Non-specific present	20 (19.8)	19 (18.4)	39 (19.1)
Negative	58 (57.4)	59 (57.3)	117 (57.4)

Fonte: Extraído de referência 2

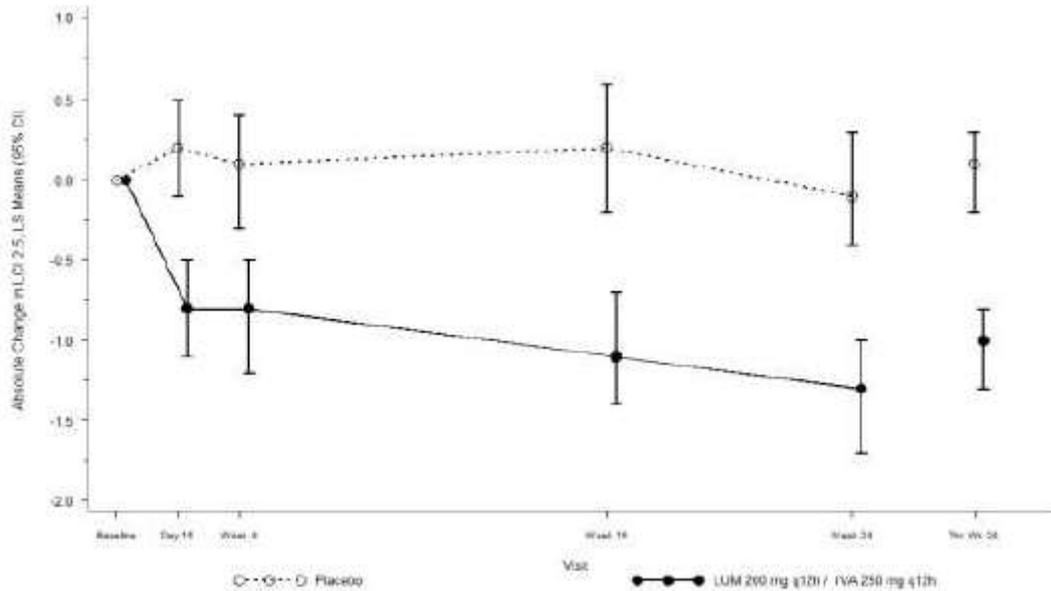
Eficácia

Índice de Depuração Pulmonar (LCI_{2,5})

No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação no LCI_{2,5} (entre o basal e a média dos valores observados durante as 24 semanas do estudo) de -1,0 (média dos mínimos quadrados; IC95% -1,3 a -0,8; p<0,0001); no grupo placebo, observou-se uma variação no LCI_{2,5} (entre o basal e a média dos valores observados durante as 24 semanas do estudo) de +1,0 (média dos mínimos quadrados; IC95% -0,2 a 0,3; p=0,539), com uma diferença entre grupos de -1,1 (IC95% -1,4 a -0,8; p<0,0001).

Estes dados podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: *Variação absoluta, em relação ao basal, no LCI_{2,5}*



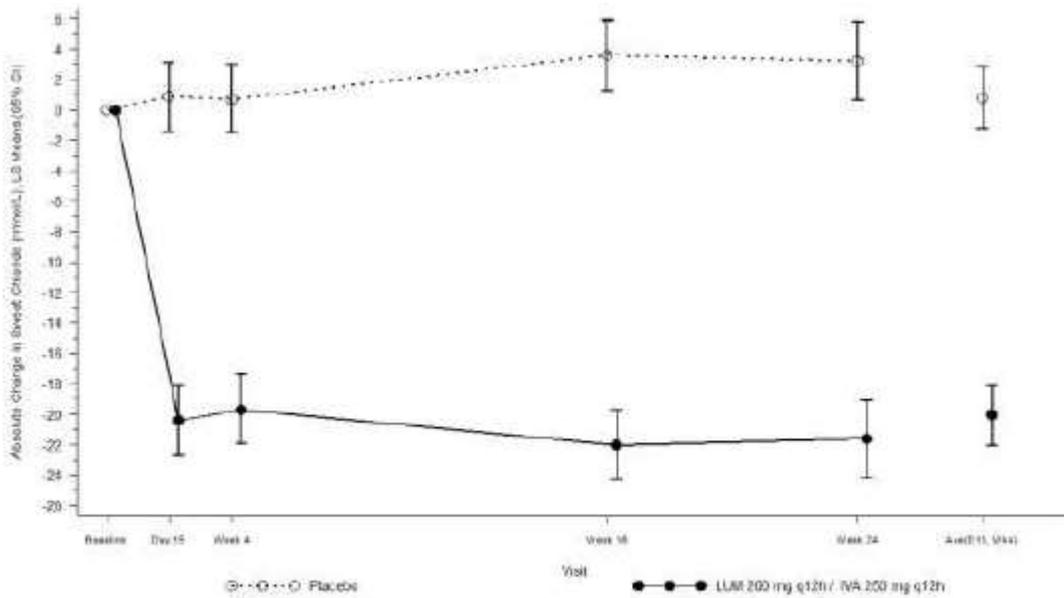
Fonte: Extraído de referência 2

Concentração de cloro no suor

No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta na concentração do cloro no suor (entre o basal e a média dos valores observados no dia 15 e semana 4) de -20,0 (média dos mínimos quadrados; IC95% -22,0 a -18,1; $p < 0,0001$); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta na concentração do cloro no suor (entre o basal e a média dos valores observados no dia 15 e semana 4) de 0,8 (média dos mínimos quadrados; IC95% -1,2 a 2,8; $p = 0,4208$), com uma diferença entre grupos de -20,8 (IC95% -23,4 a -18,2; $p < 0,0001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3: *Variação absoluta na concentração de cloro no suor*



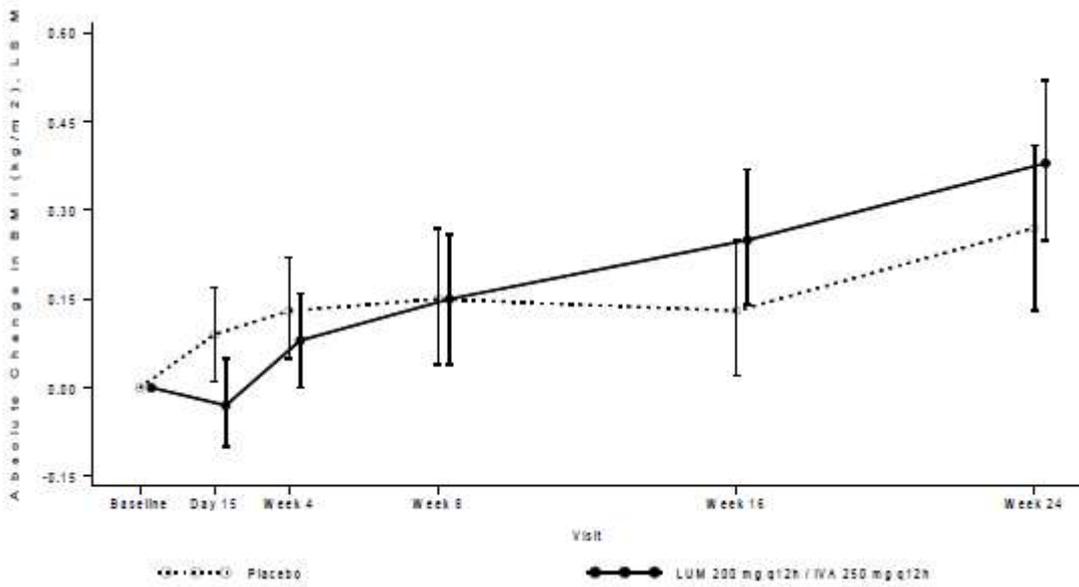
Fonte: Extraído de referência 2

Índice de massa corporal (IMC)

No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta do IMC (entre o basal e a semana 24) de 0,4 (média dos mínimos quadrados; IC95% 0,3 a 0,5; $p < 0,0001$); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta do IMC (entre o basal e a semana 24) de 0,3 (média dos mínimos quadrados; IC95% 0,1 a 0,4; $p = 0,0002$), com uma diferença entre grupos de 0,1 (IC95% -0,1 a 0,3; $p = 0,2522$).

Estes dados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: *Variação absoluta no índice de massa corporal (IMC)*



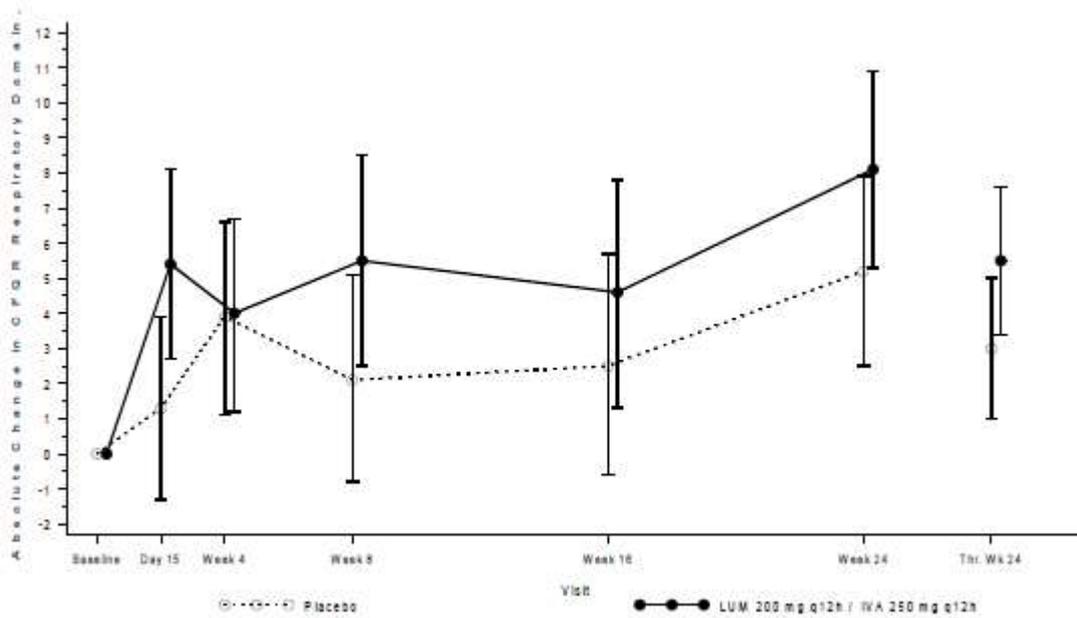
Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de vida avaliada pelo Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta do domínio respiratório do questionário CFQ-R (entre o basal e a semana 24) de 5,5 (média dos mínimos quadrados; IC95% 3,4 a 7,6; $p < 0,0001$); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta do domínio respiratório do questionário CFQ-R (entre o basal e a semana 24) de 3,0 (média dos mínimos quadrados; IC95% 1,0 a 5,0; $p = 0,0035$), com uma diferença entre grupos de 2,5 (IC95% -0,1 a 5,1; $p = 0,0628$).

Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: Domínio respiratório do CFQ-R



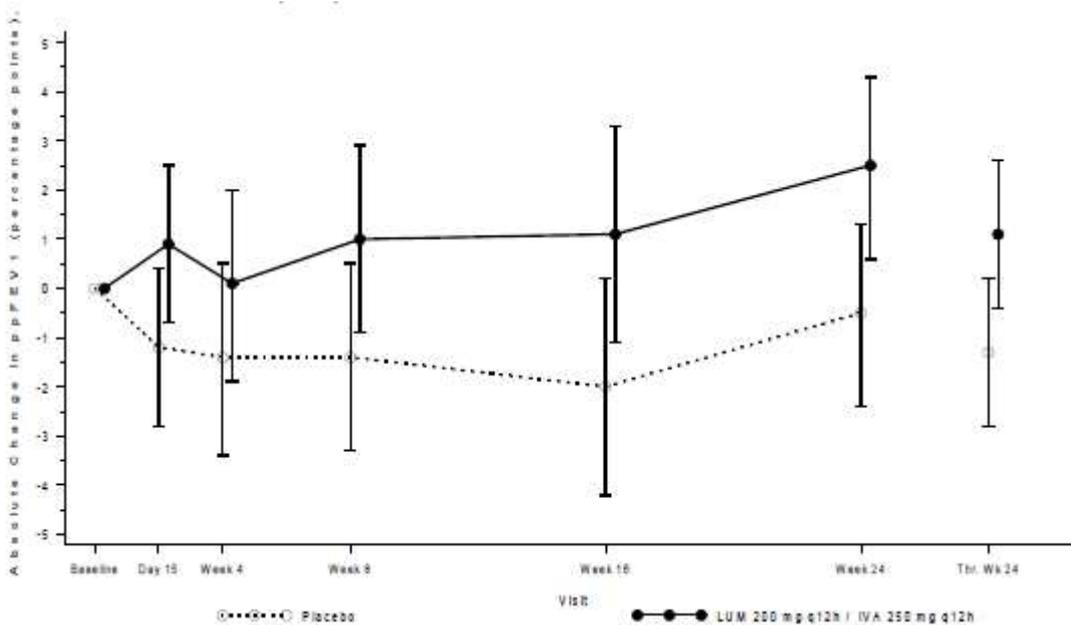
Fonte: Extraído de referência 2

Espirometria (ppFEV₁)

No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta do ppFEV₁ (entre o basal e a média dos valores observados durante as 24 semanas do estudo) de 1,1 (média dos mínimos quadrados; IC95% -0,4 a 2,6; p= 0,1483); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta do ppFEV₁ (entre o basal e a média dos valores observados durante as 24 semanas do estudo) de -1,3 (média dos mínimos quadrados; IC95% -2,8 a 0,2; p= 0.0899), com uma diferença entre grupos de 2,4 (IC95% 0,4 a 4,4; p= 0,0182).

Estes dados podem ser observados na Figura 6.

Figura 6: *Espirometria (ppFEV₁)*



Fonte: Extraído de referência 2

Varição absoluta na pontuação-z IMC-para-a-idade

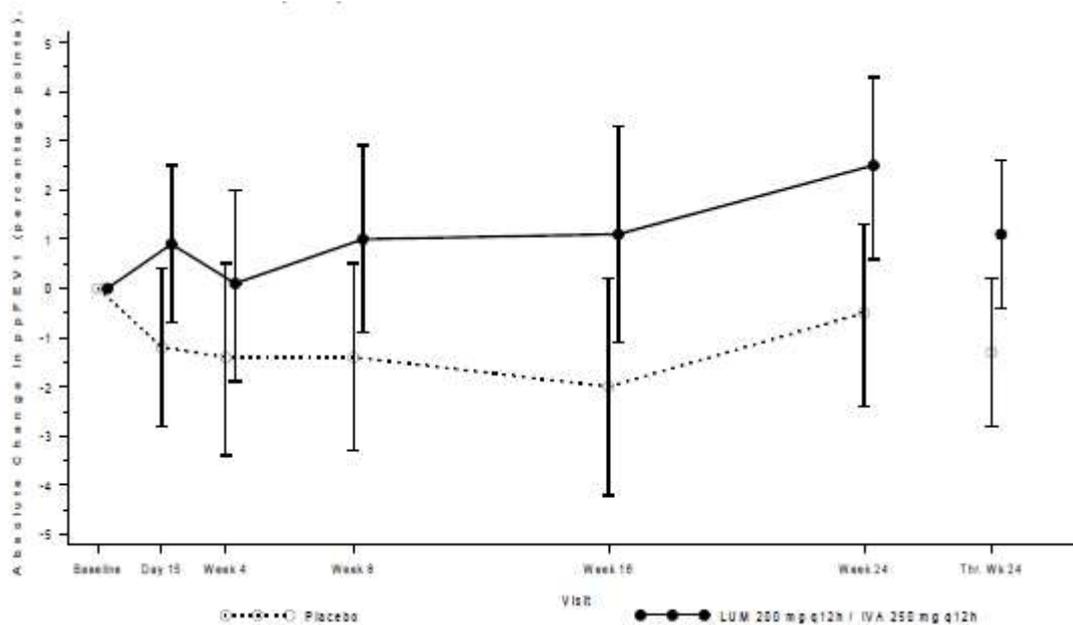
No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta do IMC-para-a-idade (pontuação-z entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de 0,08 (IC95% 0,01 a 0,15); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta do peso-para-a-idade (Z-score entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de 0,05 (IC95% -0,02 a 0,12), com uma diferença entre grupos de 0,03 (IC95% -0,07 a 0,13; $p= 0,565$).

Varição absoluta na pontuação-z peso-para-a-idade

No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta do peso-para-a-idade (pontuação-z entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de 0,06 (IC95% 0,01 a 0,11); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta do peso-para-a-idade (Z-score entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de 0,02 (IC95% -0,02 a 0,07), com uma diferença entre grupos de 0,04 (IC95% -0,03 a 0,10; $p= 0,279$).

Estes dados podem ser observados na Figura 7.

Figura 7: *Varição absoluta do peso-para-a-idade*



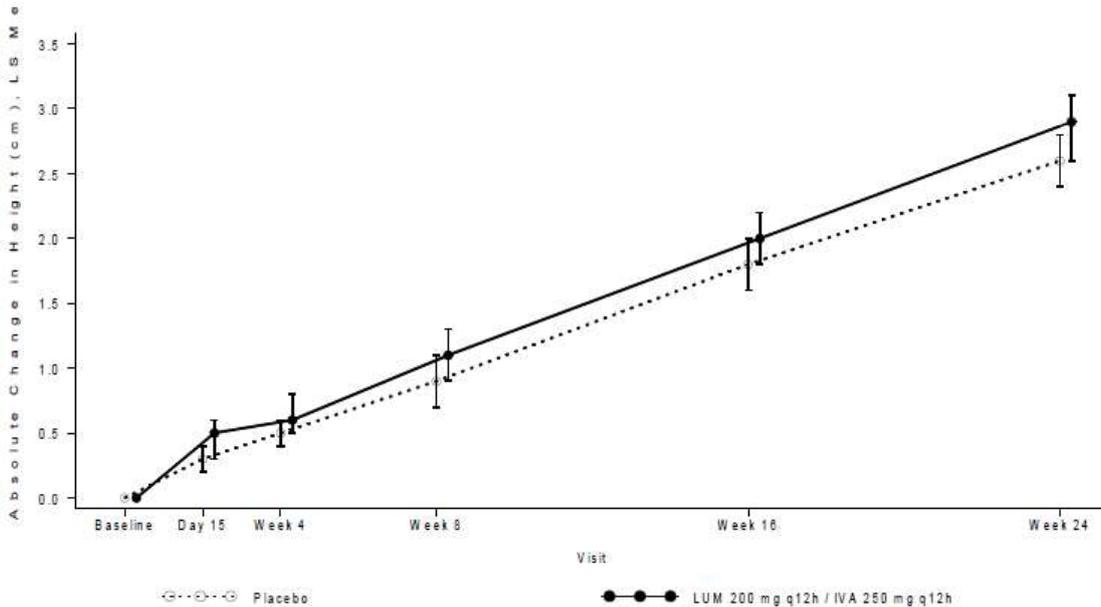
Fonte: Extraído de referência 2

Varição absoluta na pontuação-z altura-para-a-idade

No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta da altura-para-a-idade (Z-score entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de 0,04 (IC95% 0,00 a 0,07); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta do altura-para-a-idade (Z-score entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de -0,01 (IC95% -0,04 a 0,03), com uma diferença entre grupos de 0,03 (IC95% -0,01 a 0,08; p= 0,151).

Estes dados podem ser observados na Figura 8.

Figura 8: *Variação absoluta da altura-para-a-idade*



Fonte: Extraído de referência 2

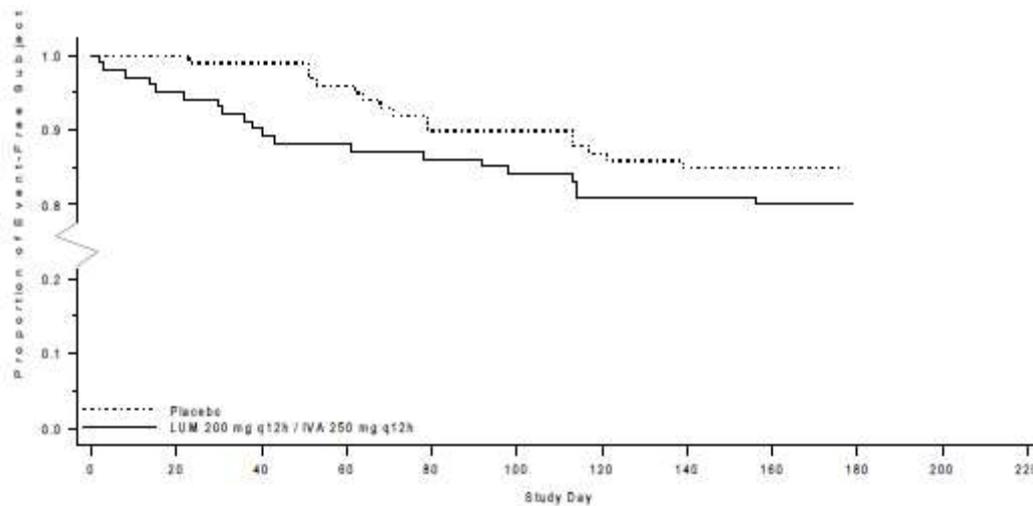
Exacerbações pulmonares

Durante as 24 semanas de estudo, tiveram exacerbações pulmonares 20/103 doentes (19,4%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e 15/101 doentes (14,9%) no grupo placebo (*odds ratio* 1,43; IC95% 0,6757 a 3,0299).

A taxa de eventos no grupo placebo foi de 0,40 por doente-anos (IC95% 0,25 a 0,66), e no grupo lumacaftor+ivacaftor foi de 0,54 por doente-anos (IC95% 0,35 a 0,83), sendo a razão de taxas de 1,329 (IC95% 0,699 a 2,527; $p=0,386$).

Na semana 24, os doentes do grupo lumacaftor+ivacaftor tiveram uma probabilidade livre de evento de 0,800 (IC95% 0,707 a 0,866), e os doentes no grupo placebo tiveram uma probabilidade livre de evento de 0,849 (IC95% 0,761 a 0,906). O tempo até à primeira exacerbação pulmonar em cada um dos grupos de tratamento encontra-se na Figura 9.

Figura 9: Tempo até à primeira exacerbação pulmonar



Fonte: Extraído de referência 2

Hospitalizações

Durante as 24 semanas de estudo, o número de hospitalizações planeadas foi de 3 no grupo lumacaftor+ivacaftor, e de 5 no grupo placebo (0,06 eventos-ano no grupo lumacaftor+ivacaftor, e 0,10 eventos-ano no grupo placebo).

Durante as 24 semanas de estudo, o número de hospitalizações não planeadas foi de 2 no grupo lumacaftor+ivacaftor, e de 7 no grupo placebo (0,04 eventos-ano no grupo lumacaftor+ivacaftor, e 0,14 eventos-ano no grupo placebo).

Segurança

Um total de 204 doentes receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. A duração média de exposição ao tratamento foi de 160,1 dias no grupo lumacaftor+ivacaftor, e de 163,3 dias no grupo placebo. Um resumo do tempo de exposição aos tratamentos está representado na Tabela 10.

Tabela 10: *Tempo de exposição aos tratamentos*

	Placebo N = 101	L200/I N = 103	Overall N = 204
Total exposure (patient years)	45.2	45.2	90.3
Exposure duration (days)			
n	101	103	204
Mean (SD)	163.3 (24.9)	160.1 (31.9)	161.7 (28.6)
SE	2.5	3.1	2.0
Median	168.0	168.0	168.0
Min, Max	5, 183	9, 179	5, 183
Exposure duration by interval, n (%)			
>0 to ≤2 weeks	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
>2 to ≤4 weeks	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
>4 to ≤8 weeks	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
>8 to ≤16 weeks	0	2 (1.9)	2 (1.0)
>16 to ≤24 weeks	73 (72.3)	61 (59.2)	134 (65.7)
>24 weeks	25 (24.8)	36 (35.0)	61 (29.9)
Number of tablets administered			
n	101	103	204
Mean (SD)	633.7 (105.0)	622.9 (125.5)	628.2 (115.6)
SE	10.4	12.4	8.1
Median	656.0	662.0	659.0
Min, Max	8, 720	34, 706	8, 720

Fonte: Extraído de referência 2

Observaram-se eventos adversos em 98/103 doentes (95%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e em 98/101 doentes (97%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 13/103 doentes (13%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e em 11/101 doentes (11%) no grupo placebo.

Interromperam o tratamento por eventos adversos 3/103 doentes (2,9%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e em 2/101 doentes (2%) no grupo placebo.

A incidência de eventos adversos encontra-se representada na Tabela 11.

Tabela 11: *Incidência de eventos adversos*

	n (%)		
	Placebo N = 101	L200/I N = 103	Overall N = 204
Number of AEs (total)	562	573	1135
Subjects with any AEs	98 (97.0)	98 (95.1)	196 (96.1)
Subjects with Grade 3/4 AEs	8 (7.9)	3 (2.9)	11 (5.4)
Subjects with AEs by relationship^a			
Related	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Possibly related	37 (36.6)	43 (41.7)	80 (39.2)
Unlikely related	28 (27.7)	29 (28.2)	57 (27.9)
Not related	32 (31.7)	26 (25.2)	58 (28.4)
Missing	0	0	0
Subjects with AEs by maximum severity			
Mild	41 (40.6)	46 (44.7)	87 (42.6)
Moderate	49 (48.5)	49 (47.6)	98 (48.0)
Severe	8 (7.9)	3 (2.9)	11 (5.4)
Life-threatening	0	0	0
Missing	0	0	0
Subjects with AEs leading to treatment interruption	3 (3.0)	9 (8.7)	12 (5.9)
Subjects with AEs leading to treatment discontinuation	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Subjects with serious AEs	11 (10.9)	13 (12.6)	24 (11.8)
Subjects with related serious AEs^b	3 (3.0)	2 (1.9)	5 (2.5)
Subjects with AEs leading to death	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

Tosse produtiva, congestão nasal, dor na orofaringe, rinorreia, aumento da expetoração, e dor abdominal superior, foram relatados mais frequentemente com lumacaftor+ivacaftor do que com placebo. Não foram observadas mortes durante o estudo.

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se representados na Tabela 12.

Tabela 12: *Eventos adversos mais frequentes*

System Organ Class Preferred Term	n (%) ^a		
	Placebo N = 101	L200/I N = 103	Overall N = 204
Subjects with any AEs	98 (97.0)	98 (95.1)	196 (96.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63 (62.4)	74 (71.8)	137 (67.2)
Cough	47 (46.5)	46 (44.7)	93 (45.6)
Productive cough	6 (5.9)	18 (17.5)	24 (11.8)
Nasal congestion	8 (7.9)	17 (16.5)	25 (12.3)
Oropharyngeal pain	10 (9.9)	15 (14.6)	25 (12.3)
Sputum increased	2 (2.0)	11 (10.7)	13 (6.4)
Rhinorrhoea	5 (5.0)	10 (9.7)	15 (7.4)
Respiration abnormal	4 (4.0)	6 (5.8)	10 (4.9)
Infections and infestations	65 (64.4)	61 (59.2)	126 (61.8)
Infective PEx of CF	18 (17.8)	20 (19.4)	38 (18.6)
Upper respiratory tract infection	10 (9.9)	13 (12.6)	23 (11.3)
Rhinitis	5 (5.0)	6 (5.8)	11 (5.4)
Nasopharyngitis	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Viral upper respiratory tract infection	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Influenza	6 (5.9)	4 (3.9)	10 (4.9)
Gastrointestinal disorders	43 (42.6)	48 (46.6)	91 (44.6)
Abdominal pain upper	7 (6.9)	13 (12.6)	20 (9.8)
Abdominal pain	10 (9.9)	10 (9.7)	20 (9.8)
Nausea	9 (8.9)	10 (9.7)	19 (9.3)
Vomiting	10 (9.9)	10 (9.7)	20 (9.8)
Diarrhoea	4 (4.0)	6 (5.8)	10 (4.9)
Constipation	8 (7.9)	5 (4.9)	13 (6.4)
Investigations	33 (32.7)	36 (35.0)	69 (33.8)
ALT increased	9 (8.9)	8 (7.8)	17 (8.3)
Bacterial test positive	8 (7.9)	7 (6.8)	15 (7.4)
AST increased	7 (6.9)	6 (5.8)	13 (6.4)
General disorders and administration site conditions	33 (32.7)	24 (23.3)	57 (27.9)
Pyrexia	20 (19.8)	15 (14.6)	35 (17.2)
Fatigue	11 (10.9)	9 (8.7)	20 (9.8)
Nervous system disorders	12 (11.9)	15 (14.6)	27 (13.2)
Headache	9 (8.9)	13 (12.6)	22 (10.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (5.9)	13 (12.6)	19 (9.3)
Rash	1 (1.0)	6 (5.8)	7 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders	7 (6.9)	7 (6.8)	14 (6.9)
Decreased appetite	6 (5.9)	3 (2.9)	9 (4.4)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do lumacaftor+ivacaftor foi depois analisado para cada *medida de resultado*.

Mortalidade global

O estudo não tinha poder estatístico para avaliar mortalidade global. Não foram observadas mortes durante o curto período do estudo, pelo que não foi possível comparar a mortalidade global entre os grupos em comparação. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional 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

O lumacaftor+ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à melhor terapêutica de suporte isoladamente. Contudo, a relevância clínica desta diferença (2,4%) é incerta. Em relação ao basal, não se observou variação da percentagem do FEV1 previsto com nenhum dos tratamentos (lumacaftor+ivacaftor ou placebo), mas, durante o período de tratamento, observou-se uma diferença entre grupos de 2,4% (IC95% 0,4 a 4,4; p= 0,0182). Este resultado é de difícil interpretação. 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

O número de hospitalizações observadas durante o estudo foi relativamente pequeno, não permitindo avaliar o efeito dos tratamentos sobre esta *medida de resultado*. Durante as 24 semanas de estudo, o número de hospitalizações planeadas foi de 3 no grupo lumacaftor+ivacaftor, e de 5 no grupo placebo (0,06 eventos-ano no grupo lumacaftor+ivacaftor, e 0,10 eventos-ano no grupo placebo). Durante as 24 semanas de estudo, o número de hospitalizações não planeadas foi de 2 no grupo lumacaftor+ivacaftor, e de 7 no grupo placebo (0,04 eventos-ano no grupo lumacaftor+ivacaftor, e 0,14 eventos-ano no grupo placebo). 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 a hospitalização.

Número de exacerbações pulmonares

O tratamento com lumacaftor+ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a um maior número de exacerbações pulmonares do que o tratamento com melhor terapêutica de suporte isoladamente, mas a diferença não atingiu o significado estatístico. Tiveram exacerbações pulmonares 20/103 doentes (19,4%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e 15/101 doentes (14,9%) no grupo placebo (*odds ratio* 1,43; IC95% 0,6757 a 3,0299). 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 a número de exacerbações pulmonares.

Consumo de medicamentos para doença pulmonar

Não existem dados sobre a evolução no consumo de medicamentos para a doença pulmonar (broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertônica), pelo que não foi possível comparar os grupos em comparação. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional do 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

Dados sobre sintomas e sinais respiratórios apenas estão disponíveis na informação sobre segurança. O lumacaftor+ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte esteve associado a um maior número de doentes com tosse produtiva, congestão nasal, e aumento da expectoração em relação à 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 a sintomas e sinais respiratórios.

Evolução estatoponderal

O lumacaftor+ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte não mostrou diferenças estatisticamente significativas em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à evolução estatoponderal. No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta da altura-para-a-idade (Z-score entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de 0,04 (IC95% 0,00 a 0,07); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta do altura-para-a-idade (Z-score entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de -0,01 (IC95% -0,04 a 0,03), com uma diferença entre grupos de 0,03 (IC95% -0,01 a 0,08; $p=0,151$). No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação absoluta do peso-para-a-idade (pontuação-z entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de 0,06 (IC95% 0,01 a 0,11); no grupo placebo, observou-se uma variação absoluta do peso-para-a-idade (Z-score entre o basal e o valor às 24 semanas do estudo) de 0,02 (IC95% -0,02 a 0,07), com uma diferença entre grupos de 0,04 (IC95% -0,03 a 0,10; $p=0,279$). 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 (por exemplo, variação do LCl_{2,5})

O lumacaftor+ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou diferença estatisticamente significativa (favorecendo o lumacaftor+ivacaftor) em comparação com a melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à *medida de resultado* “variação do LCl_{2,5}”. No grupo lumacaftor+ivacaftor, observou-se uma variação no LCl_{2,5} (entre o basal e a média dos valores observados durante as 24 semanas do estudo) de -1,0 (média dos mínimos quadrados; IC95% -1,3 a -0,8; $p<0,0001$); no grupo placebo, observou-se uma variação no LCl_{2,5} (entre o basal e a média dos valores observados durante as 24 semanas do estudo) de +1,0 (média dos mínimos quadrados; IC95% -0,2 a 0,3; $p=0,539$), com uma diferença entre grupos de -1,1 (IC95% -1,4 a -0,8; $p<0,0001$). Considerou-se que embora esta diferença tenha significado estatístico, a sua relevância clínica é incerta, uma vez que o Titular de AIM não definiu, por protocolo de estudo, qual a diferença mínima clinicamente importante, e a validade do LCl_{2,5} como um sub-rogado de exacerbações clínicas ou de agravamento da função pulmonar é desconhecida.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

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 2,5 (IC95% -0,1 a 5,1; p=0,0628). 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

Lumacaftor+ivacaftor apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos em 98/103 doentes (95%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e em 98/101 doentes (97%) no grupo placebo.

Eventos adversos graves

Lumacaftor+ivacaftor apresentou uma incidência de eventos adversos graves semelhante ao controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 13/103 doentes (13%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e em 11/101 doentes (11%) no grupo placebo.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Lumacaftor+ivacaftor apresentou um número de descontinuações de tratamento por eventos adversos semelhante ao controlo. Interromperam o tratamento por eventos adversos 3/103 doentes (2,9%) no grupo lumacaftor+ivacaftor, e em 2/101 doentes (2%) no grupo placebo.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A qualidade da evidência foi classificada como alta para a *medida de resultado* variação absoluta do índice de depuração pulmonar (LCl_{2,5}), e como moderada para todos as outras *medidas de resultado*. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 13).

Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 13: Tabela perfil de evidência por medida de resultado

Medidas de resultado	Risco de viés									
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Mortalidade global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	S/dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Alteração absoluta da percentagem do FEV1 previsto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	importante	1
Hospitalização	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	crítico	1
Número de exacerbações pulmonares	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	crítico	1
Consumo de broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa, solução salina hipertónica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	S/dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Sintomas (exemplo, dispneia) e sinais respiratórios	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	crítico	1
Progressão estatoponderal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	crítico	1
Outros parâmetros espirométricos, como LCI _{2,5}	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	alta	importante	1
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	crítico	1
Nº de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	importante	1
Nº eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	crítico	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	moderada	crítico	1

*Tamanho da amostra inferior ao Tamanho Ótimo de Informação (estudo apenas com poder estatístico para detetar diferenças entre grupos de tratamento na medida de resultado primária).

Sem poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisada 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, *“para o tratamento da fibrose quística (FQ) em crianças com idades entre os 2 e os 11 anos de idade que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR”*.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de lumacaftor+ivacaftor em doentes com idades entre 2 e 11 anos de idade, com fibrose quística, homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, em que a intervenção era lumacaftor+ivacaftor, em combinação com melhores cuidados de suporte, e o comparador melhores cuidados de suporte isoladamente.

Para suportar o benefício adicional de lumacaftor+ivacaftor, foram submetidos cinco estudos na população homocigótica, nas populações com idades entre os 2 e os 11 anos de idade. A evidência relevante era o estudo VX14-809-109, que comparou lumacaftor+ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte com a melhor terapêutica de suporte isoladamente, em doentes entre os 6 e os 11 anos.

Foram submetidos dois estudos na população de crianças com idades entre os 2 e os 5 anos de idade, com fibrose quística, que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR (estudos VX15-809-115 e VX16-809-116). Tratam-se de dois estudos monobranço que foram desenhados para avaliar segurança. Considerou-se que essa avaliação (avaliação não comparativa de segurança) já tinha sido feita pela Agência Europeia do Medicamento, e foi a base para o alargamento da indicação a crianças entre os 2 e os 5 anos de idade. Assim, por se tratar de dois estudos de natureza não comparativa, considerou-se que não eram relevantes para a presente avaliação, tendo-se decidido que o resultado da análise de eficácia do estudo VX14-809-109, que incluiu crianças entre os 6 e os 11 anos, se aplicaria também às crianças entre os 2 e os 5 anos.

O estudo VX14-809-109² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 9 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com duração de 24 semanas, que incluiu 206 doentes com idades entre 6 e 11 anos, com fibrose quística homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lumacaftor 200 mg e ivacaftor 250 mg cada 12 horas (n=103), ou placebo (n=101), e avaliou o efeito na

variação absoluta, em relação ao início de tratamento, do índice de depuração pulmonar (*lung clearance index*, LCI_{2,5}). O estudo teve um desenho de superioridade.

No estudo VX14-809-109 observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento (controlo vs lumacaftor+ivacaftor) na variação no LCI_{2,5}, com uma diferença entre grupos de -1,1 (IC95% -1,4 a -0,8; p<0,0001). Considerou-se que, embora esta diferença tenha significado estatístico, a sua relevância clínica é incerta, uma vez que não foi definido, por protocolo de estudo, qual a diferença mínima clinicamente importante, e a validade do LCI_{2,5} como um sub-rogado de exacerbações clínicas ou de agravamento da função pulmonar é desconhecida.

O lumacaftor-ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte mostrou uma diferença estatisticamente significativa em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à *medida de resultado* “ppFEV₁”. Contudo, a relevância clínica desta diferença (2,4%) é incerta. Adicionalmente, a nível basal, não se observavam diferenças entre grupos de tratamento no ppFEV₁. Até às 24 semanas de estudo, e em relação ao basal, não se observou qualquer variação da percentagem do ppFEV₁ (com significado estatístico) com nenhum dos tratamentos (lumacaftor+ivacaftor ou placebo) mas, durante o período de tratamento, observou-se uma diferença entre grupos de 2,4% (IC95% 0,4 a 4,4; p= 0,0182). Este resultado é de difícil interpretação.

Em relação a todos as outras *medidas de resultado*, o lumacaftor+ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte não demonstrou benefício adicional, em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, não tendo demonstrado reduzir as exacerbações clínicas, melhorar a sintomatologia, reduzir a necessidade de hospitalização, melhorar a evolução estatoponderal (avaliada pela variação no BMI-para-a-idade, variação do peso-para-a-idade, e variação da altura-para-a-idade), ou melhorar a qualidade de vida.

Assim, concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional de lumacaftor+ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte, em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do lumacaftor+ivacaftor na indicação “*para o tratamento da fibrose quística (FQ) em crianças com idades entre os 2 e os 11 anos de idade que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR*”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de lumacaftor+ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte, em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, pelo que se recomenda que o lumacaftor+ivacaftor seja financiado nesta indicação.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 9 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 206 doentes com idades entre 6 e 11 anos, com fibrose quística homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, com duração de 24 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lumacaftor 200 mg e ivacaftor 250 mg cada 12 horas (n=103), ou placebo (n=101), mostrou uma diferença estatisticamente significativa na variação absoluta, em relação ao início de tratamento, do índice de depuração pulmonar (*lung clearance index, LCI_{2,5}*), com uma diferença entre grupos de -1,1 (IC95% -1,4 a -0,8; p<0,0001). A relevância clínica deste resultado é incerta, uma vez que a empresa não definiu, por protocolo de estudo, qual a diferença mínima clinicamente importante, e a validade do índice de depuração pulmonar como um sub-rogado de exacerbações clínicas ou de agravamento da função pulmonar é desconhecida.
- O lumacaftor+ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte, mostrou diferença estatisticamente significativa em comparação com melhor terapêutica de suporte isoladamente, em relação à *medida de resultado* “ppFEV₁”. Contudo, a relevância clínica da diferença observada entre grupos de tratamento (2,4%) é incerta.

O lumacaftor+ivacaftor, adicionado a melhor terapêutica de suporte, em relação a melhor terapêutica de suporte isoladamente, não demonstrou reduzir as exacerbações clínicas, melhorar a sintomatologia, reduzir a necessidade de hospitalização, melhorar a evolução estatoponderal (avaliada pela variação no

BMI-para-a-idade, variação do peso-para-a-idade, e variação da altura-para-a-idade), ou melhorar a qualidade de vida.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização do Orkambi (lumacaftor+ivacaftor) no tratamento de doentes com fibrose quística (FQ) com 2 a 11 anos de idade e homocigóticos para a mutação F508del. Estes custos e benefícios clínicos foram avaliados por comparação com a melhor terapêutica de suporte, na perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Foi desenvolvido um modelo de simulação individual de transição entre estádios. O modelo simula a evolução de duas coortes de doentes, uma em cada braço terapêutico, com características basais idênticas, num horizonte temporal correspondente ao tempo de vida dos doentes.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base num painel de peritos e bases de dados administrativas, e valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do Orkambi (lumacaftor+ivacaftor) em comparação com a melhor terapêutica de suporte.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de lumacaftor+ivacaftor adicionado a melhor terapêutica de suporte, face a melhor terapêutica de suporte isoladamente.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. *Clinical Study Report. Protocol VX14-809-109. A phase 3, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 6 through 11 years with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation. Version 1.0. 18 January 2017*
2. *Clinical Study Report. Protocol VX13-809-011. A phase 3, open-label study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects 6 through 11 years of age with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation. Version 2.0. 8 March 2016*
3. *Clinical Study Report. Protocol VX15-809-110. A phase 3, rollover study to evaluate the safety and efficacy of long-term treatment with lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 6 years old with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation. Version 1.0. 25 February 2019*
4. *Clinical Study Report. Protocol VX15-809-115. A phase 3, 2-part, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in subjects aged 2 through 5 years with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation. Version 1.0. 5 January 2018*
5. *Clinical Study Report. Protocol VX16-809-116. A phase 3, rollover study to evaluate the safety of long-term treatment with lumacaftor/ivacaftor combination therapy in subjects aged 2 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation. Version 1.0. 11 December 2019*