



MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA DE
SAÚDE

CHARLLES ZAPP DE SOUZA

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO IVACAFTOR: ANÁLISE CRÍTICA DOS
DESFECHOS UTILIZADOS

RIO DE JANEIRO

2016

CHARLLES ZAPP DE SOUZA

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO IVACAFTOR: ANÁLISE CRÍTICA DOS
DESFECHOS UTILIZADOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação Tecnológica em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre.

Orientadoras: Prof^a. Dr^a. Marisa Santos
Prof^a. Msc. Bruna M. G. de Veras

RIO DE JANEIRO

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

S719a Souza, Charles Zapp de.

Avaliação da eficácia do Ivacaftor: análise crítica dos desfechos utilizados / Charles Zapp de Souza. – Rio de Janeiro, 2016.

85 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação Tecnológica em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Fibrose cística. 2. Volume expiratório forçado no primeiro segundo. 3. Exacerbações pulmonares 4. Ivacaftor. I. Título.

CHARLLES ZAPP DE SOUZA

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO IVACAFTOR: ANÁLISE CRÍTICA DOS
DESFECHOS UTILIZADOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação Tecnológica em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 08/12/2016

Membros da Banca:

Prof. Bernardo Rangel Tura - INC

Prof. Rogério Lopes Rufino Alves - UERJ

Prof. José Ueleres Braga – UERJ

DEDICATÓRIA

À Deus, por ser extremamente paciente e piedoso comigo e à minha família, por compreender a importância dessa conquista e aceitar os momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

A minha família, pela confiança e motivação.

Aos amigos e colegas de curso, pela força e pela vibração em relação a esta jornada.

Às minhas orientadoras, Prof^a. Marisa Santos e Bruna Veras, pelo empenho, paciência e credibilidade, obrigado por tudo.

Agradeço a todas as pessoas do meu convívio que acreditaram e contribuíram, mesmo que indiretamente, para a conclusão deste curso.

.

.

RESUMO

A fibrose cística é uma doença rara cuja incidência está relacionada com as etnias, sendo mais frequente em caucasianos. A doença pulmonar impacta negativamente na sobrevivência destes pacientes e muitos morrem no final da adolescência ou início dos 20 anos em decorrência das infecções respiratórias recorrentes. Atualmente encontram-se disponíveis diversas opções terapêuticas para o cuidado desta doença, porém são direcionadas para redução dos sintomas e complicações decorrentes desta; não há cura para a fibrose cística. Assim, as novas terapias direcionadas ao problema subjacente da doença ganharam destaque. Ivacaftor representa a primeira droga moduladora da proteína CFTR, e esta dissertação teve como objetivos realizar uma revisão rápida sobre a eficácia e segurança deste medicamento em pacientes com fibrose cística portadores da mutação G551D e identificar e analisar criticamente os desfechos utilizados para medir esta eficácia. A partir de uma busca sistemática em seis bases distintas, foram identificadas duas revisões sistemáticas; uma incluiu quatro ECR totalizando 392 pacientes e a outra dois ECR e um estudo de extensão totalizando 213 pacientes. Os estudos identificados pelas revisões sistemáticas utilizaram como resultado, sobretudo, um desfecho substituto denominado volume expiratório forçado no primeiro segundo, para o qual se observou uma forte magnitude de efeito com a utilização deste medicamento, e o aumento em VEF1. A relação do VEF1 com qualidade de vida nos estudos envolvendo ivacaftor foram observadas por meio de um questionário específico da doença (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*). Dados sobre mortalidade não foram relatados em nenhum estudo, embora a correlação entre VEF1 e mortalidade seja sugerida pelos estudos observacionais identificados na literatura. Observou-se também que não houve a realização de novos estudos sobre ivacaftor desde sua regulamentação nos mercados americano e europeu e sim a compilação dos já existentes. Desta forma, conclui-se que a intervenção é eficaz quando se considera desfechos substitutos como o VEF1, sendo necessários mais estudos para comprovação de forma inequívoca de sua relação com desfechos realmente relevantes aos pacientes.

Palavras-chave: Fibrose Cística, Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo, Exacerbações Pulmonares, Mortalidade, Qualidade de Vida, Ivacaftor.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a rare disease whose incidence is related to ethnicity, being more frequent in caucasians. Pulmonary disease has a negative impact on the survival of these patients and many of them die in late adolescence or early 20 years as a result of recurrent respiratory infections. Several therapeutic options are currently available for the care of this disease, but they are directed to reduce the symptoms and complications arising from it; there is no cure for cystic fibrosis. Thus, the new therapies directed to the underlying problem of the disease gained prominence. Ivacaftor represents the first CFTR modulatory drug, and this dissertation aimed to conduct a rapid review of the efficacy and safety of this drug in cystic fibrosis patients with the G551D mutation and to identify and critically analyze the outcomes used to measure this efficacy. From a systematic search on six distinct bases, two systematic reviews were identified; one review included four randomized clinical trials totalizing 392 patients and the other included two randomized clinical trials and one extension study totalizing 213 patients. The studies identified by the systematic reviews mainly used a surrogate outcome called forced expiratory volume in the first second, for which a strong magnitude of effect was observed with the use of this drug, in FEV1 gain. The relationship of FEV1 with quality of life in studies involving ivacaftor were observed through a disease-specific questionnaire (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised). Mortality data were not reported in the studies, although through the identification of observational studies the correlation between FEV1 and mortality is suggested. It was also observed that there were no new studies on ivacaftor since its regulation in the American and European markets, but the compilation of the existing ones. Thus, it is concluded that the intervention is effective when considering surrogate outcomes such as FEV1, and more studies are needed to unequivocally prove their relationship with outcomes that are truly relevant to patients.

Key words: Cystic Fibrosis, Forced Expiratory Volume in the First Second, Pulmonary Exacerbations, Mortality, Quality of Life, Ivacaftor.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Representação das classes de mutações da CFTR	3
Figura 2: Desfecho Substituto Ideal	7
Figura 3: Desfecho substituto sem ligação com o desfecho clínico	7
Figura 4: Representação gráfica do processo de seleção dos estudos de eficácia do Ivacaftor	17
Figura 5: Gráfico-resumo do risco de viés para os ECR das revisões:	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Relação entre desfechos substitutos e definitivos	6
Quadro 2: Estratégias de busca utilizadas para atualização sobre eficácia e segurança do Ivacaftor conforme a fonte de busca.....	11
Quadro 3: Busca para identificação da relação entre VEF1% e desfechos definitivos	12
Quadro 4: Critérios de Seleção utilizados para atualização sobre eficácia de ivacaftor	12
Quadro 5: Resultado da busca por base de dados	15
Quadro 6: Resumo dos achados das Revisões Sistemáticas	19
Quadro 7: Características dos estudos incluídos nas duas revisões sistemáticas encontradas sobre a eficácia do Ivacftor	26
Quadro 8: Análise crítica do conjunto da evidência pelo GRADE utilizando o desfecho Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo	35
Quadro 9: Análise crítica do conjunto da evidência pelo GRADE utilizando o desfecho exacerbações pulmonares	36
Quadro 10: Panorama geral das medidas de desfechos utilizados em FC	37
Quadro 11: Desfechos considerados válidos para reguladores	38
Quadro12: Estudos observacionais selecionados com base na pesquisa do quadro 3	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR: Assessing the methodological Quality of Systematic Reviews

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised = Questionário de Fibrose Cística – Revisto

DMCI: Diferença Mínima Clinicamente Importante

DMFC: Diabetes Mellitus relacionada a Fibrose Cística

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

FC: Fibrose cística

FDA: Food and Drugs Administration

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HR: Harzard Ratio

IRT: Tripsina Imunorreativa

IC: Intervalo de Confiança

IMC: Índice de Massa Corporal

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

MHT: Monitoramento do Horizonte Tecnológico

NLM: National Library of Medicine

NR: Não Relatado

OR: Odds Ratio

QVRS: Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

RS: Revisão Sistemática

RR: Risco Relativo

SUS: Sistema Único de Saúde

SEFC: Sociedade Europeia de Fibrose Cística

TC: Tomografia Computadorizada

VEF1%: Percentagem de Volume Expiratório Forçado previsto no primeiro segundo

SUMÁRIO:

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 DESCRIÇÕES DO PROBLEMA DE SAÚDE	1
1.2 DIAGNÓSTICO	3
1.3 TRATAMENTOS	4
1.4 IVACAFTOR.....	4
1.5 DESFECHOS SUBSTITUTOS E DESFECHOS DEFINITIVOS.....	5
2. OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL:.....	9
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:.....	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3.1 TIPO DE ESTUDO:.....	10
3.2 PERGUNTA DE PESQUISA:.....	10
3.3 BUSCA NA LITERATURA:.....	10
3.4 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO:.....	12
3.5 GERENCIADOR DE REFERÊNCIA:	13
3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS:.....	13
3.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA:.....	14
3.8 ASPECTOS ÉTICOS:	14
4. RESULTADOS	15
4.1 EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	15
4.1.1 CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SELECIONADAS E SEUS RESPECTIVOS ESTUDOS	18
4.1.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	31
4.2 DESFECHOS UTILIZADOS EM ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA	37
4.3 RELAÇÕES ENTRE VEF1% E DESFECHOS DEFINITIVOS	39
4.4 ALERTA MHT	43
5. DISCUSSÃO	44

6. CONCLUSÃO.....	51
BIBLIOGRAFIA	52
APÊNDICES.....	58
APENDICE A: ALERTA DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO DO IVACAFTOR.....	58
ANEXOS	70
ANEXO A: AVALIAÇÃO AMSTAR PARA PENNY 2014	70
ANEXO B: AVALIAÇÃO AMSTAR PARA PATEL 2015	72

1. INTRODUÇÃO

1.1 DESCRIÇÕES DO PROBLEMA DE SAÚDE

A Fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética autossômica recessiva crônica,(1) cuja incidência está relacionada com as etnias, variando de 1/2.000 a 1/5.000 entre caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá,(2) sendo menos frequente em negros, para os quais a relação é de 1/17.000 nascidos vivos e rara em asiáticos nos quais a incidência é de 1/90.000 nascidos vivos.(3)

No Brasil, Raskin *et al.*(4) promoveram em 2008, uma pesquisa em cinco estados brasileiros e concluíram que a incidência total nestes estados foi de 1/7.500 nascidos vivos. A incidência estimada para a região sul é mais próxima da população caucasiana centro-europeia ficando em torno de 1/1.587. A FC se enquadra no conceito de doença rara que no Brasil, segundo a portaria nº 199 de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS,(5) é considerada rara aquela doença que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, com incidência de aproximadamente 1/1538. As doenças raras são geralmente crônicas, progressivas, degenerativas e até incapacitantes, afetando a qualidade de vida das pessoas e de suas famílias.

A FC impacta negativamente na sobrevivência dos pacientes. Nos países desenvolvidos, a expectativa de vida destes pacientes é, em média, de 38 anos de idade e no Brasil esta média fica em torno dos 20 anos.(6, 7)

A fisiopatologia da FC está relacionada com as mutações no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que é o responsável pela codificação da proteína de membrana de mesmo nome. A proteína transmembrana funciona como um canal de cloro na região apical de células exócrinas presentes em diversos órgãos. A presença de dois alelos com mutações no gene da FC levam à ausência ou disfunção desta proteína, o que causa alterações no transporte iônico através da membrana celular comprometendo a função de uma variedade de órgãos revestidos pelo epitélio.(8) Este desequilíbrio eletrolítico reduz a excreção do cloro, aumentando a eletronegatividade intracelular, ocasionando assim um maior fluxo dos íons sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico. Secundariamente, há um movimento de água para a célula por ação osmótica, ocorrendo então, alterações

das secreções mucosas com desidratação destas, tendo como consequência um quadro de reação inflamatória com posterior processo de fibrose.(9)

Como o defeito básico está presente em células de vários órgãos, a expressão clínica da doença é muito variada, apresentando como algumas das manifestações mais comuns: insuficiência pulmonar, insuficiência pancreática, íleo meconial (uma forma de obstrução intestinal em recém-nascidos), manifestações digestivas, síndrome de má absorção intestinal, perda de peso ou dificuldade de ganho de peso, falha no crescimento, diarreia crônica com fezes volumosas, diabetes, infertilidade e manifestações hepatobiliares.(2, 10-12).

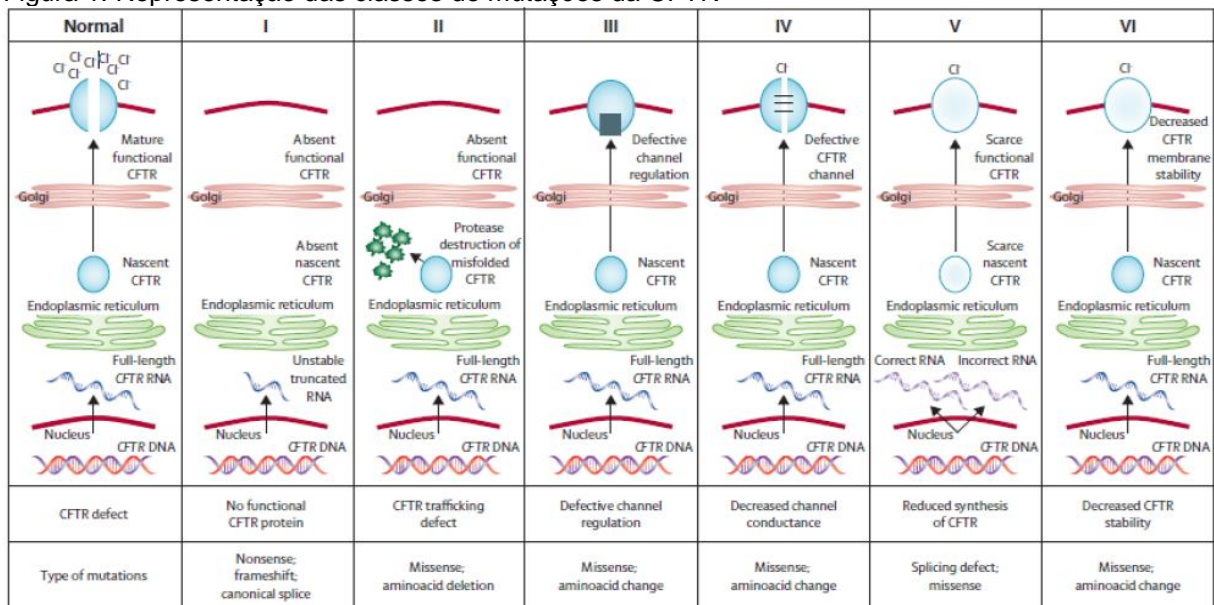
Dentre as manifestações clínicas da FC, o acometimento pulmonar é o responsável pela maior morbidade e mortalidade dos pacientes. O acúmulo de muco nas vias aéreas inferiores é uma das características chave da fisiopatogenia da doença pulmonar.(13) Muitos pacientes morrem no final da adolescência ou início dos 20 anos em decorrência das infecções respiratórias recorrentes da doença pulmonar progressiva. Os pacientes são repetidamente infectados por uma variedade de agentes patogênicos bacterianos oportunistas, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* a mais comum. Uma vez infectados cronicamente com a *P. aeruginosa*, há um declínio progressivo da função pulmonar com episódios de agravamento agudo de sintomas respiratórios, normalmente referidos como exacerbações pulmonares.(14) Além disto, a colonização bacteriana decorrente da retenção de secreção favorece a metaplasia do epitélio brônquico, e desorganização da estrutura ciliar. Formam-se obstruções mucopurulentas nos brônquios e bronquíolos com infiltração linfocitária aguda e crônica. A progressão deste quadro leva a formação de bronquiectasias decorrentes da incapacidade do paciente depurar o trato respiratório e suprimir o processo inflamatório endobrônquico. A doença pulmonar se agrava com o aumento da idade destes indivíduos, e consequências importantes ocorrem nos adultos incluindo hemoptise, pneumotórax e exacerbações pulmonares.(15)

O gene da FC foi descoberto em 1989 e, desde então, já foram identificadas pelo *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium* mais de 2000 mutações que comprometem a biossíntese da proteína CFTR através de distintos processos moleculares, tendo como resultado comum a sua deficiência seja quantitativa ou qualitativa.(1, 16, 17)

Apesar do grande número de mutações, muitas são raras.(18) A mutação $\Delta F508$ é a mais comum na população caucasiana, encontrada em cerca de dois terços dos indivíduos diagnosticados com FC.(19) Apenas quatro outras mutações, G542X, N1303K, W1282X e G551D apresentam uma frequência superior a 1%.(20)

No Brasil, em função da miscigenação africana e indígena, a mutação $\Delta F508$ é menos comum do que na Europa.(21) A mutação G551D que afeta em torno de 6% dos pacientes com fibrose cística no Reino Unido, mas é menos prevalente no Brasil, é um dos principais alvos para novas terapias específicas.(22) Na figura 1 estão representadas as principais classes de mutação no gene CFTR.

Figura 1: Representação das classes de mutações da CFTR



Fonte: Retirado de Boyle *et al.*,2013 (23)

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

1.2 DIAGNÓSTICO

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são sintomas clássicos da FC. Entretanto, a gravidade e a frequência dos sintomas são muito variáveis e podem ser diferentes conforme a faixa etária, mas a maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, de 10,0% a 18,0% dos pacientes podem apresentar íleo meconial. Assim, o diagnóstico de fibrose cística é inicialmente clínico e altamente sugestivo pela presença de uma ou mais manifestações fenotípicas intrínsecas da doença.(24)

Outra forma de diagnosticar a FC é pela triagem neonatal que se baseia na mensuração da Tripsina Imunorreativa (IRT) realizada no “teste do pezinho”. Trata-se de um teste extremamente sensível (cerca de 99,8%) com os valores de referência para diagnóstico entre 70 ng/ml e 140ng/ml.(25)

O teste mais usual se dá através de um exame laboratorial de confirmação da doença realizado através da dosagem de cloro no suor; este é considerado padrão ouro para o diagnóstico. Baseia-se na sintomatologia típica referente às glândulas sudoríparas e às alterações na reabsorção dos íons cloreto, fazendo com que o suor dos pacientes com FC seja mais salgado. O exame busca detectar uma concentração de cloro em valores superiores a 60mEq/l.(25)

Por fim o diagnóstico também pode ser confirmado no teste genético de DNA, sendo extremamente específico e direcionado para as principais mutações existentes.(26)

1.3 TRATAMENTOS

Os tratamentos disponíveis são direcionados para redução dos sintomas e complicações decorrentes da doença, pois não há cura para a FC. Assim, o arsenal terapêutico abrange: suporte nutricional (incluindo suplementação de enzimas pancreáticas), alívio das obstruções das vias aéreas (com fisioterapia, medicamentos fluidificantes e broncodilatadores), tratamento de infecção das vias aéreas (antibióticos sistêmicos e tópicos), supressão da inflamação (com esteroides e anti-inflamatórios não esteroidais) e transplante pulmonar.(22)

1.4 IVACAFTOR

O medicamento Ivacaftor (Kalydeco®, Vertex Pharmaceuticals) representa a primeira droga moduladora da proteína, que funciona como um potencializador seletivo da CFTR. Desta forma, a proteína defeituosa presente na membrana celular tem a sua funcionalidade restaurada, aumentando a regulação dos canais iônicos da CFTR, melhorando e intensificando o transporte de cloreto. O Ivacaftor é destinado às mutações de classe III, que tem como principal representante a mutação G551D.(27) Trata-se de um medicamento inovador, pois as terapias atuais apenas amenizam os sintomas desta doença genética. Foi aprovado em janeiro de 2012, pela a *Food and Drug Administration* (FDA) para crianças acima de seis anos a um

preço anual previsto nos Estados Unidos em torno de US\$ 340.000 por cada paciente tratado.(28, 29) O medicamento também é registrado no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Canadá.(30)

Além do “potencializador” de canal de cloreto (Ivacaftor), outros medicamentos que visam a corrigir o defeito subjacente das mutações (que também estão sob investigação em ensaios clínicos) têm sido desenvolvidos como é o caso do Lumacaftor (um corretor da CFTR), que atua sobre um outro grupo de mutações.(31) Assim, os agentes capazes de lidar com o defeito da proteína CFTR (subjacente) tornaram-se um foco crescente de novas terapias para FC.

As evidências para apoiar a utilização do ivacaftor resultam, sobretudo, de dois ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III. Os estudos foram realizados entre 2010 e 2013.(32, 33) O primeiro ECR de fase III foi realizado com participantes com idade a partir de 12 anos (n = 161) e o segundo com participantes de seis a onze anos (n = 52). Nestes estudos, os pacientes tinham uma mutação G551D-CFTR em pelo menos um alelo. Como a gravidade da condição respiratória é o fator isolado mais importante na doença, o desfecho primário para avaliação da eficácia consistiu na utilização de um desfecho substituto denominado VEF1% (percentagem de volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo).

Assim, com base nos resultados, sobretudo em VEF1%, foi estabelecida a eficácia e o perfil de segurança do Ivacaftor, levando à sua aprovação na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e União Europeia como terapia crônica para aqueles pacientes com FC em idade igual ou superior a seis anos e tendo pelo menos uma mutação G551D-CFTR.

Considerando que o principal desfecho utilizado nos dois ensaios clínicos em que se baseia a eficácia do ivacaftor foi o VEF1% e que tal desfecho é denominado um desfecho substituto, cabe ressaltar as diferenças entre os tipos de desfechos utilizados em estudos clínicos.

1.5 DESFECHOS SUBSTITUTOS E DESFECHOS DEFINITIVOS

Os ensaios clínicos com medicamentos podem ser estudos de fase I, fase II ou fase III. Os estudos de fase I são estudos de farmacocinética que envolvem participantes saudáveis. Os estudos de fase II são estudos terapêuticos pilotos e envolvem participantes com a condição clínica em questão. Os estudos fase III são

realizados para avaliar o benefício clínico de um novo agente, possíveis efeitos colaterais e como tal, considera-se o estudo fase III como prova definitiva para utilidade clínica de um medicamento. Para ensaios de fase III, o desfecho final primário deveria ser um evento clinicamente relevante para o paciente, isto é, um evento que é conhecido do paciente e que mede diretamente como este se sente. Os chamados desfechos definitivos (ou clinicamente relevantes) são eventos clínicos bem definidos no protocolo do estudo, relacionados ao processo mórbido em questão, não requerem subjetividade e impactam na qualidade de vida dos indivíduos, como, por exemplo: infarto cerebral, necessidade de suporte ventilatório, exacerbações pulmonares, mortalidade e qualidade de vida.(34, 35)

Ensaio com estes resultados clínicos têm muitas vezes uma longa duração e alto custo. Como consequência, recentemente tem havido um grande interesse no desenvolvimento de estudos que utilizem desfechos alternativos, para reduzir o custo e encurtar a duração de ensaios de fase III. Tais parâmetros são os chamados desfechos substitutos que são em geral medidas de variáveis contínuas de testes laboratoriais ou fisiológicas utilizadas em estudos clínicos como *proxy* para desfechos definitivos; no quadro 1 estão relacionados alguns dos principais desfechos substitutos e sua relação com os respectivos desfechos definitivos.(34, 35)

Quadro 1: Relação entre desfechos substitutos e definitivos

Desfechos Substitutos	Desfechos Definitivos
Pressão arterial	Infarto cerebral (aterosclerose)
Densidade mineral óssea	Fraturas de ossos
Níveis de lipoproteína de baixa densidade	Infarto do miocárdio (aterosclerose)
Contagem de células CD4	Morte (AIDS)
Dosagem de glicose	Arteriopatia periférica (diabetes)
Testes de função pulmonar	Exacerbações pulmonares, Mortalidade

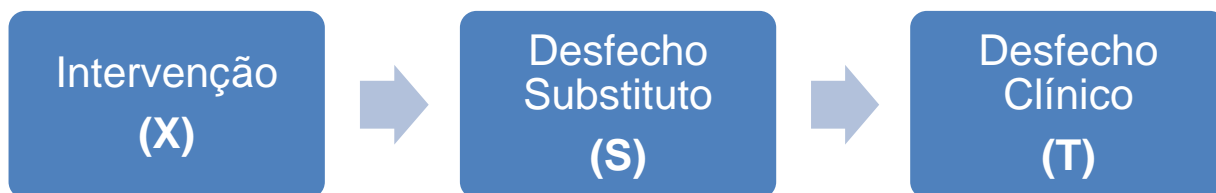
Fonte: Elaboração Própria, 2016

No entanto, os efeitos do medicamento sobre os desfechos substitutos muitas vezes não prevêm os verdadeiros efeitos clínicos de uma intervenção. Desfechos substitutos devem ser biologicamente plausíveis, refletir a gravidade clínica e se correlacionar com os resultados clínicos. Eles devem também ser sensíveis, de tal

modo que as alterações nestas medições representem um impacto na progressão da doença e na condição clínica do paciente.(36)

A representação de um desfecho substituto considerado ideal para ser utilizado em estudos clínicos esta representada na figura 2.

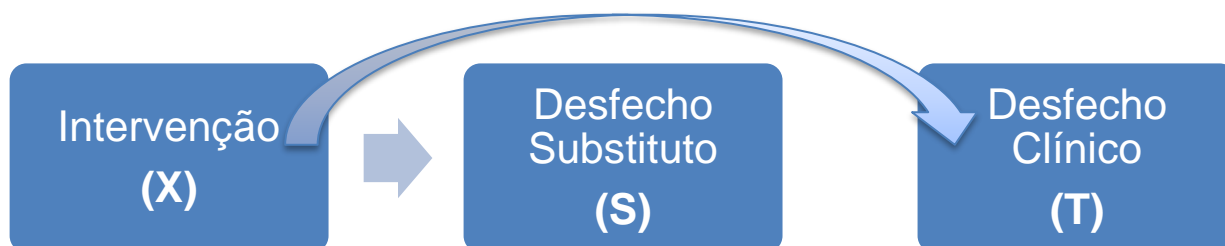
Figura 2: Desfecho Substituto Ideal



Fonte: Elaboração Própria, 2016

Nesta representação, o desfecho substituto “S”, que pode ser determinado com precisão, é mediador do efeito de “X” ao se ligar a “T”. Em uma situação mais complexa, porém mais provável, surge quando “X” tem um efeito sobre “T” e também sobre “S”, não havendo porém, relação entre estes dois últimos. (Figura 3).(37)

Figura 3: Desfecho substituto sem ligação com o desfecho clínico



Fonte: Elaboração Própria, 2016

Em muitos países, as empresas podem obter uma licença para comercializar um determinado medicamento ao demonstrarem apenas um efeito positivo sobre desfechos substitutos. O uso destes desfechos para fins regulatórios reflete as decisões de aprovação de medicamentos que as agências devem tomar frente às exigências de saúde pública e às pressões comerciais por tomadas de decisão mais rápidas. No entanto, continua o debate se e sob que circunstâncias o uso de

desfechos substitutos constitui um atalho apropriado para embasar a prática de licenciamento e incorporação de tecnologias no Brasil e no Mundo.(38)

Nesse contexto, onde existe a presença de uma terapia para FC de altíssimo custo e com um caráter inovador, faz-se necessário verificar se houve novas publicações referentes ao uso do ivacaftor, os desfechos utilizados para medir sua eficácia, e qual seria a provável relação entre os desfechos substitutos e definitivos envolvidos neste cenário.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

Realizar revisão rápida sobre a eficácia e segurança do ivacaftor em pacientes com fibrose cística.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

-Identificar os desfechos utilizados para avaliar a eficácia terapêutica em estudos de FC;

-Identificar a relação entre o desfecho substituto VEF1% com os desfechos clinicamente importantes(definitivos) em pacientes com FC como mortalidade, qualidade de vida ou exacerbações pulmonares;

-Gerar um Alerta de Monitoramento do Horizonte Tecnológico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO:

Foi realizada uma revisão rápida da literatura para sintetizar as evidências da eficácia e/ou segurança do ivacaftor em pacientes com fibrose cística.

Além disto, também foi realizada uma revisão rápida para identificar a relação entre VEF1% com desfechos definitivos como mortalidade, qualidade de vida ou exacerbações pulmonares.

3.2 PERGUNTA DE PESQUISA:

O estudo pretende atualizar a seguinte questão: Para os pacientes com FC qual é a eficácia e segurança do uso do ivacaftor, quando comparado ao placebo?

Secundariamente, o estudo também buscará responder: Qual é a relação que a mudança medida em VEF1% possui com desfechos definitivos tais como mortalidade, qualidade de vida ou exacerbações pulmonares?

3.3 BUSCA NA LITERATURA:

Para a atualização sobre eficácia e segurança do ivacaftor em pacientes com fibrose cística causada por mutação G551D foi realizada uma busca rápida na literatura científica em saúde utilizando as bases de dados MEDLINE (via Pubmed) e LILACS (via Bireme).(39, 40) No momento da busca, não foram realizadas restrições quanto ao idioma, a data das publicações, ao sexo e a idade dos pacientes incluídos nos estudos. Como fontes adicionais de busca de revisões sistemáticas e metanálises realizadas por agências de avaliação de tecnologias em saúde foi utilizada a base do *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* da Universidade de York.(41) Para a identificação de diretrizes clínicas foram consultadas as bases do *National Library of Guidelines* e do *National Guideline Clearinghouse* no intuito a identificar estudos que serviram de base para uma possível diretriz. A página *clinicaltrials.gov* foi consultada objetivando identificar ensaios clínicos em andamento.(42-44)

As buscas foram atualizadas até setembro de 2016.

Utilizou-se o vocabulário controlado “Ivacaftor[Supplementary Concept]”, combinado com seus respectivos sinônimos (Kalydeco, ivacaftorum, VX-770, VX770, 873054-44-5) para assim aumentar o alcance da pesquisa. As bases e estratégias de busca utilizadas estão apresentadas no quadro 2.

Quadro 2: Estratégias de busca utilizadas para atualização sobre eficácia e segurança do Ivacaftor conforme a fonte de busca.

Fonte de busca	Estratégia de Busca
Medline via (Pubmed) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	("ivacaftor"[Supplementary Concept] OR "ivacaftor"[All Fields]) OR "kalydeco"[All Fields] OR "vx 770"[All Fields])
LILACS (via Bireme) http://lilacs.bvsalud.org/	(Ivacaftor or Kalydeco or VX-770 OR VX770 OR 873054-44-5 OR ivacaftorum)
CRD – Centre for Reviews and Dissemination http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Ivacaftor OR Kalydeco OR VX-770
National Library of Guidelines, http://www.evidence.nhs.uk/	(Ivacaftor or Kalydeco OR VX-770 or VX770 OR 873054-44-5 OR ivacaftorum)
National Guideline Clearinghouse http://www.guideline.gov	(Ivacaftor OR Kalydeco OR VX-770 or VX770 OR 873054-44-5 OR ivacaftorum)
Clinical Trials https://clinicaltrials.gov/	Ivacaftor

Fonte: Elaboração Própria, 2016

Secundariamente, para identificar uma possível relação entre o desfecho substituto VEF1% com os desfechos definitivos em pacientes com FC, foi realizada uma nova busca, desta vez utilizando apenas a base Medline(via Pubmed), com a estratégia apresentada no quadro 3.

Quadro 3: Busca para identificação da relação entre VEF1% e desfechos definitivos

Base de Dados	Estratégia de Busca com termos DECS/MESH
Medline via Pubmed	((("Forced Expiratory Volume" or "forced expiratory volume at one second" or "FEV1" or "Forced Expiratory Volume in One Second") and (cystic fibrosis or mucoviscidosis)) and ((((((mortality or Survival Rate OR mortality [Subheading]) or (pneumonia or "lung infections" or Pseudomonas aeruginosa) Or ("Signs and Symptoms, Respiratory" or "Pulmonary exacerbations" or "decreased pulmonary function" or Respiratory Insufficiency or "lung function" or Respiratory Function Tests or "Respiratory exacerbations") or ("Quality-Adjusted Life Years" or "Cystic Fibrosis Questionnaire" or "CFQ") or (Body Weight Changes or body mass index) or Hospitalization or Dyspnea or Cough)))))) and (prognosis[MeSH:noexp] OR diagnosed[Title/Abstract] OR cohort*[Title/Abstract] OR cohort effect[MeSH Term] OR cohort studies[MeSH:noexp] OR predictor*[Title/Abstract] OR death[Title/Abstract] OR "models, statistical"[MeSH Term]))

Fonte: Elaboração Própria, 2016

3.4 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO:

Os critérios de seleção utilizados para a atualização sobre eficácia e segurança do ivacaftor foram definidos a partir da pergunta norteadora. Na primeira etapa do processo de seleção foram avaliados os títulos, seguido dos resumos, selecionando-se aqueles relacionados à avaliação da eficácia do ivacaftor. Os artigos selecionados como potencialmente relevantes seguiram para a etapa seguinte, onde foram avaliados criteriosamente a partir da leitura do texto completo e somente aqueles que preencheram todos os critérios de inclusão, listados no quadro 4 foram selecionados. Não houve restrição por idioma na seleção dos estudos.

Quadro 4: Critérios de Seleção utilizados para atualização sobre eficácia de ivacaftor

Critérios	Descrição
OBJETIVO DO ESTUDO	Avaliar a eficácia e/ou segurança
INTERVENÇÃO	Ivacaftor
CONTROLE OU COMPARAÇÃO	Placebo
POPULAÇÃO	Pacientes com Fibrose Cística com a Mutação G551D

DESFECHOS	Variação na percentagem de Volume Expiratório Forçado previsto no primeiro segundo, qualidade de vida, mortalidade, e exacerbações pulmonares.
TIPO DE ESTUDO	Ensaio Clínico Randomizado e Revisão Sistemática

Fonte: Elaboração Própria, 2016

Foram excluídos para a avaliação da eficácia e segurança do Ivacaftor os seguintes registros identificados: cartas, editoriais, estudos em animais, relato de caso e publicações em outros idiomas que não o inglês, espanhol e português.

Para atender ao objetivo secundário (relação entre VEF1% e os desfechos definitivos) foi realizada uma escolha de conveniência dos estudos encontrados no intuito de dar suporte a discussão deste trabalho.

3.5 GERENCIADOR DE REFERÊNCIA:

As referências bibliográficas selecionadas através da estratégia de busca para atualização sobre a segurança e eficácia do Ivacaftor foram gerenciadas através da ferramenta “endnoteweb”(EndNote®), que permitiu a eliminação de duplicatas separando os artigos conforme as bases de dados.(45)

3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS:

Os dados extraídos dos estudos de segurança e eficácia do ivacaftor para análise crítica foram:

- Revisões sistemáticas: título do estudo, autores, ano, objetivos, bases de dados consultadas, estudos incluídos, metanálise, principais resultados.

- Ensaio Clínicos Randomizados: título do estudo, autores, ano, patrocinador, número de centros de pesquisa participantes, tipo de desenho, número e características dos participantes, tempo de seguimento, objetivo principal e objetivos secundários, principais resultados e informações sobre segurança e eventos adversos.

Para análise dos estudos observacionais identificados na relação entre VEF1% e desfechos definitivos foram extraídos:

- Estudos Observacionais: objetivo, tipo de estudo, participantes, tempo de seguimento, principais desfechos.

3.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA:

A avaliação da qualidade dos ECR que compõem as revisões sistemáticas foi realizada, individualmente, utilizando o instrumento para avaliação do risco de viés, desenvolvido pela colaboração Cochrane;(46) esta ferramenta inclui análise dos seguintes domínios: vieses de seleção (geração da sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de performance ou desempenho (mascaramento de participantes e profissionais), viés de detecção (mascaramento de avaliadores de desfecho), viés de atrito (desfechos ou resultados incompletos) e viés de relato (relato seletivo dos resultados de desfecho seletivo) sendo que para cada domínio foi atribuída uma classificação de alto, baixo, ou incerto para o risco de viés.

Para as revisões sistemáticas, a análise foi feita utilizando o instrumento AMSTAR (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews.(47) O conjunto da evidência obtida dos ECR referenciados nas revisões foi avaliado utilizando o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation),(48) que aborda: limitações metodológicas (risco de viés), inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS:

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia, sendo aprovada sob número CAAE 49693515.0.0000.5272.

Não há conflitos de interesses do autor, nem de suas orientadoras.

4. RESULTADOS

4.1 EFICÁCIA E SEGURANÇA

Com relação à eficácia e segurança não foram encontrados artigos na base de dados LILACS. A busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination*, diretrizes (Nice e Clearinghouse), e na base de registros de ensaios clínicos (*clinicaltrials*) identificaram um total de 67 publicações. São relacionados no quadro 5 os resultados encontrados separados por base.

Quadro 5: Resultado da busca por base de dados

Fonte de busca	Estratégia de Busca	Nº de Estudos encontrados:
Medline via (Pubmed) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	("ivacaftor"[Supplementary Concept] OR "ivacaftor"[All Fields]) OR "kalydeco"[All Fields] OR "vx 770"[All Fields]) com filtros de “Revisão sistemática” e “Ensaio Clínico Controlado” ativados	27
LILACS (via Bireme) http://lilacs.bvsalud.org	(Ivacaftor or Kalydeco or VX-770 OR VX770 OR 873054-44-5 OR ivacaftorum)	0
CRD – Centre for Reviews and Dissemination http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Ivacaftor OR Kalydeco OR VX-770 Any field	12
National Library of Guidelines http://www.evidence.nhs.uk/	(Ivacaftor or Kalydeco OR VX-770 or VX770 OR 873054-44-5 OR ivacaftorum) Com filtros ativados para Systematic Reviews e Guidance	7
National Guideline Clearinghouse http://www.guideline.gov	(Ivacaftor OR Kalydeco OR VX-770 or VX770 OR 873054-44-5 OR ivacaftorum)	3
Clinical Trials https://clinicaltrials.gov/	Ivacaftor Com filtros ativados para incluir somente estudos abertos	18

Fonte de busca	Estratégia de Busca	Nº de Estudos encontrados:
Total		67

Fonte: Elaboração Própria, 2016

Na primeira etapa de seleção, pela revisão de títulos e resumos foram descartados 61 publicações por não atenderem aos critérios especificados para esta etapa (artigos que não continham a intervenção de interesse, não se referiam a mutação G551D, avaliavam uma associação entre ivacaftor e lumacaftor, não possuíam o desenho de estudo de interesse e desfechos diversos dos especificados no quadro 4). Assim restaram um total de seis publicações que foram selecionados para leitura de texto completo.

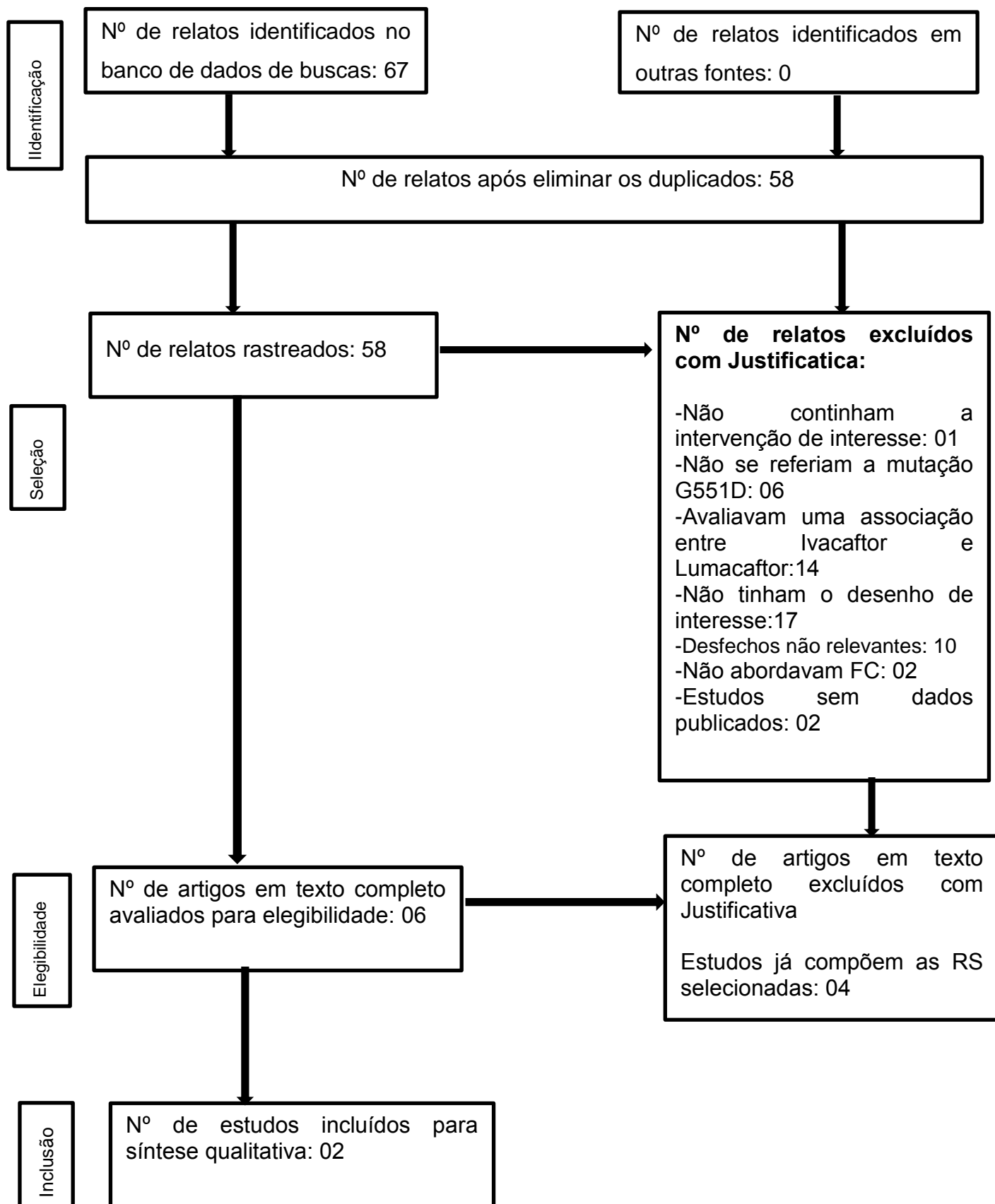
Após a leitura das seis publicações, houve a identificação de duas revisões sistemáticas, três ECR e um estudo de extensão, sendo que estes quatro últimos já estavam incluídos nas duas revisões sistemáticas identificadas. Ao final foram incluídas neste trabalho as duas revisões sistemáticas, mas para fins de análise crítica destas revisões, bem como dos desfechos descritos, os estudos primários nelas incluídos, foram também analisados de forma crítica individualmente.

A primeira revisão foi publicada em março de 2014 e elaborada pela *National Institute for Health Research*, como objetivo de analisar a eficácia clínica e a custo-efetividade do ivacaftor para o tratamento da FC.(22) Foram compilados os dados de dois ECR de fase III(32, 33) e um estudo de extensão destes mesmos ECR,(49) que na ocasião de quando a revisão foi publicada(2014) ainda estava em andamento.

A outra revisão foi realizada pela colaboração Cochrane e teve como objetivo de avaliar os efeitos do Ivacaftor em resultados clinicamente importantes para crianças e adultos com fibrose cística;(50) compreendeu dois estudos fase III já incluídos na revisão anterior (32, 33) e dois estudos de Fase II.(51, 52)

O fluxograma das etapas de seleção dos estudos sobre eficácia do Ivacaftor está apresentado na figura 4.

Figura 4: Representação gráfica do processo de seleção dos estudos de eficácia do Ivacaftor



4.1.1 CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SELECIONADAS E SEUS RESPECTIVOS ESTUDOS

As duas revisões selecionadas reuniram um total de cinco publicações, sendo dois ECR de fase II,(51, 52) dois ECR de fase III e um estudo de extensão(32, 33, 49). Juntando estas duas revisões participaram um total de 392 pacientes, com a amostra dos estudos primários variando de 39 a 161 participantes. O tempo de seguimento desses participantes variou de 28 dias a 48 semanas no caso dos ECR e 96 semanas no estudo de extensão (que na ocasião da publicação da revisão sistemática ainda não havia sido concluída). Todos os estudos foram multicêntricos, envolvendo centros na América do Norte, Europa e Austrália. A mudança no valor de VEF1% entre os grupos foi o principal desfecho de interesse.

A descrição dos achados das revisões sistemáticas estão sumarizados no quadro 6.

Quadro 6: Resumo dos achados das Revisões Sistemáticas

Título do Estudo	Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com mutação G551D: uma revisão sistemática e análise de custo-efetividade (National Institute for Health Research-NIHR)(22)	Potenciadores (terapias específicas para mutações da classe III e IV) para a fibrose cística. Cochrane Database of Systematic Review(50)
Autor, ano	Penny Whiting, Maiwenn Al, Laura Burgers <i>et al.</i> , 2014	Patel S, Sinha IP, Dwan K, <i>et al.</i> , 2015 Echevarria C, Schechter M, Southern KW
Objetivos	Analisar a eficácia clínica e o custo-efetividade do ivacaftor para o tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 6 anos que têm pelo menos uma mutação G551D no gene CFTR.	Avaliar os efeitos dos potenciadores do gene CFTR em resultados clinicamente importantes em crianças e adultos com fibrose cística.
Bases de dados Consultadas	Medline Embase Central de Registro Cochrane de ensaios Controlados (CENTRAL) Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Conferência da Sociedade Europeia de FC Conferência Norte Americana de FC Congresso Internacional de Pneumologia Pediátrica Instituto Nacional de Saúde dos EUA (Clinicaltrials) Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos Organização Mundial de Saúde (OMS) LILACS Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Banco de Dados de Avaliação Econômica (NHS EED) Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS-CRD)	Medline Embase Central de Registro Cochrane de ensaios Controlados (CENTRAL) Conferência Europeia FC Conferência. Norte-Americana de FC Conferências Internacional de FC Instituto Nacional de Saúde dos EUA (Clinicaltrials) Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos Organização Mundial de Saúde (OMS) Registro de Ensaios Clínicos da agência Europeia de Medicamentos

Título do Estudo	Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com mutação G551D: uma revisão sistemática e análise de custo-efetividade (National Institute for Health Research-NIHR)(22)	Potenciadores (terapias específicas para mutações da classe III e IV) para a fibrose cística. Cochrane Database of Systematic Review(50)
Estudos Incluídos	<p>Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. <i>N Engl J Med</i> 2011;365:1663–72(32)</p> <p>Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. <i>Am J Respir Crit Care Med</i>. 2013;187(11):1219-25.(33)</p> <p>*McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). <i>Lancet Respir Med</i>. 2014;2(11):902-10(49)</p>	<p>Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. <i>N Engl J Med</i> 2011;365:1663–72(32)</p> <p>Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. <i>Am J Respir Crit Care Med</i>. 2013;187(11):1219-25.(33)</p> <p>Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. <i>The New England journal of medicine</i>. 2010;363(21):1991-2003. doi:10.1056/NEJMoa0909825(51)</p> <p>Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al. Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. <i>Chest</i>.2012;142(3):718-724. doi:10.1378/chest.11-2672.(52)</p>
Metanálise	Não houve realização de Metanálise	Sim; de dois estudos(32, 33)

Título do Estudo	Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com mutação G551D: uma revisão sistemática e análise de custo-efetividade (<i>National Institute for Health Research-NIHR</i>)(22)	Potenciadores (terapias específicas para mutações da classe III e IV) para a fibrose cística. <i>Cochrane Database of Systematic Review</i>(50)
Principais Resultados	<p>1)VEF1(% previsto) - Diferença média entre os tratamentos IC=95%</p> <p>-Ramsey 2011: A média de diferença na mudança em VEF1% foi de 10,5% (8,50% a 12,50%) nos pacientes recebendo Ivacaftor comparado àqueles que receberam placebo em 48 semanas. $p < 0,001$</p> <p>-Davies 2013: A média de diferença na mudança em VEF1% foi 10,0% (4,50% a 15,50%) nos pacientes recebendo Ivacaftor comparado àqueles que receberam placebo em 48 semanas. $p < 0,001$</p> <p>2)Exacerbações pulmonares - 48 semanas – RR (IC 95%)</p> <p>-Número de exacerbações: Ramsey 2011: RR=0,45 (0,38 – 0,52) Davies 2013: RR= 1,00 (0,45 – 2,23)</p> <p>-Número de exacerbações exigindo administração de antibióticos: Ramsey 2011: RR= 0,56 (0,39 – 0,79) Davies 2013: NR</p> <p>-Número de exacerbações requerendo hospitalização: Ramsey 2011 RR=0,64 (0,40 – 1,00) Davies 2013: NR</p>	<p>1)VEF1(% previsto) - Diferença média entre os tratamentos IC=95%</p> <p>-Resultados combinados de Ramsey 2011 e Davies 2013 em 48 semanas: 10,44% (8,56% - 12,32%) Heterogeneidade: $I^2 = 0,0\%$ $p < 0,00001$</p> <p>- Flume 2011(16 semanas): 1,70% (-0,65% -- 4,05%) $p = 0,15$</p> <p>- Accurso 2010 (28 dias): 8,7% (2,3% -- 31,3%); $p = 0,008$</p> <p>2)Exacerbações pulmonares – OR (IC 95%)</p> <p>Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas (213 pacientes): OR = 0,64 (0,36 - 1,12) Total de eventos: 36 (Ivacaftor), 45 (Placebo) Heterogeneidade: $I^2 = 25\%$</p> <p>-Flume 2011(16 semanas): NR</p> <p>-Accurso 2010 (28 dias): NR</p>

Título do Estudo	Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com mutação G551D: uma revisão sistemática e análise de custo-efetividade (<i>National Institute for Health Research-NIHR</i>)(22)	Potenciadores (terapias específicas para mutações da classe III e IV) para a fibrose cística. <i>Cochrane Database of Systematic Review</i> (50)
	<p>3)Qualidade de Vida: Diferença média entre os tratamentos (IvacaftorXPlacebo)-(IC 95%) medido através do questionário revisado de FC utilizando apenas o domínio respiratório – CFQ-R em 48 semanas. Escala de 100 pontos</p> <p>-Ramsey 2011: 8,60 pontos (5,30 – 11,90) $p < 0,001$ -Davies 2013(CFQ-R versão infantil): 5,10 pontos (-1,60 – 11,80)$p=0,1354$</p> <p>4)Concentração de Cloreto no suor, em mmol/L: Diferença média entre os tratamentos(IvacaftorXPlacebo) (IC 95%) em 48 semanas</p> <p>-Ramsey 2011: -48,1(-51,5 - -44,7) $p < 0.001$ -Davies 2013: -53,5(-60,9 -- -46) $p < 0,0001$</p> <p>5)Peso(Kg): Diferença entre os tratamentos (IvacaftorXPlacebo) (IC 95%) em 48 semanas:</p> <p>Ramsey 2011: 2,7 kg (1,3-4,1)$p < 0,0001$ Davies 2013: 2,8 Kg (1,3 – 4,2)$p=0,0002$</p>	<p>3)Qualidade de Vida: Diferença média entre os tratamentos(IvacaftorXPlacebo)-(IC 95%)medido através do questionário revisado de FC utilizando apenas o domínio respiratório – CFQ-R em 48 semanas. Escala de 100 pontos</p> <p>-Ramsey 2011: 8,60 pontos (5,27-11,93) $p < 0,001$ -Davies 2013: (CFQ-R versão infantil): 5,10 pontos (-1,56 – 11,76) -Flume 2011(16 semanas): NR -Accurso 2010: NR</p> <p>4)Concentração de Cloreto no suor, em mmol/L:Diferença média entre os tratamentos(Ivacaftor X Placebo) (IC 95%)</p> <p>-Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas (213 pacientes): -49,03 mmol/L(-52,11 -- -45,94) Heterogeneidade: $I^2 = 40\%$ ($p < 0,00001$)</p> <p>-Flume 2011(16 semanas): -2,90 (-5,60 -- -0,20) -Accurso 2010 (28 dias): -64,5 mmol / L$p = 0,02$</p> <p>5)Peso(Kg): Diferença entre os tratamentos (IvacaftorXPlacebo) (IC 95%)</p> <p>-Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas (213 pacientes): 2,75 Kg (1,74 – 3,75) Heterogeneidade: $I^2 = 0.0\%$</p> <p>-Flume 2011(16 semanas): -0,20 Kg (-1,18 - 0,78) -Accurso: NR</p>

Título do Estudo	Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com mutação G551D: uma revisão sistemática e análise de custo-efetividade (National Institute for Health Research-NIHR)(22)	Potenciadores (terapias específicas para mutações da classe III e IV) para a fibrose cística. Cochrane Database of Systematic Review(50)
	<p>6)Principais eventos Adversos: RR (IC 95%) de eventos adversos em ivacaftor em comparação com placebo(48 semanas)</p> <p>Infecção do trato respiratório superior : -Ramsey 2011: RR=1,49 (0,79 – 2,85) -Davies 2013:RR=3,00 (0,77 – 12,30)</p> <p>-Sinusite: Ramsey 2011: OR= 0,79 (0,25 -- 2,46) Davies 2013: OR= 0,67 (0,14 – 3,11)</p> <p>-Tosse Ramsey 2011:RR= 0,77 (0,51 – 1,15) Davies 2013: RR= 0,68 (0,42 – 1,06)</p> <p>-Tosse Produtiva Ramsey 2011: RR=1,03 (0,49 – 2,16) Davies 2013: RR= 0,40 (0,09 – 1,62)</p>	<p>6)Principais eventos Adversos OR (IC 95%)</p> <p>Infecção do trato respiratório superior: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR = 1,91 (0,93 - 3,91) Total de eventos: 25 (Ivacaftor), 14 (Placebo) Heterogeneidade: I² =0.0% -Accurso 2010 (28 dias) OR= 1,67 (0,07 - 41,64) -Flume 2011(16 semanas) OR=1,42(0,30 – 6,79)</p> <p>-Sinusite: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR=0,75 (0,28 – 1,97) Total de eventos: 8 (Ivacaftor), 10 (Placebo) Heterogeneidade: I² =0.0% -Accurso 2010 (28 dias) OR=0,93(0,03 - 27,10) -Flume 2011(16 semanas) OR=2,08 (0,25 – 17,33)</p> <p>-Tosse: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR=0,57 (0,33 – 1,00) Total eventos: 40 (Ivacaftor), 52 (Placebo) Heterogeneidade: I² =0.0% -Accurso 2010 (28 dias): OR=1,09 (0,09 - 13,78) -Flume 2011 (16 semanas): OR= 2,62 (0,84 – 8,12)</p> <p>-Tosse Produtiva: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR=0,81 (0,37 – 1,75) Total de eventos: 14 (Ivacaftor), 16 (Placebo) Heterogeneidade: I² =15% -Accurso 2010(28 dias): OR= 0,21 (0,01 – 4,48) -Flume 2011(16 semanas): (OR= 2,36 (0,29 – 19,44)</p>

Título do Estudo	Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com mutação G551D: uma revisão sistemática e análise de custo-efetividade (<i>National Institute for Health Research-NIHR</i>)(22)	Potenciadores (terapias específicas para mutações da classe III e IV) para a fibrose cística. <i>Cochrane Database of Systematic Review</i> (50)
	<p>-Congestão Nasal: Ramsey 2011: RR=1,33 (0,69 – 2,59) Davies 2013: RR=1,25 (0,40 – 3,93)</p> <p>-Nasofaringite Ramsey 2011:RR=0,94 (0,42 - 2,09) Davies 2013: RR= 3,00 (0,77 – 12,30)</p> <p>-Febre: Ramsey 2011: RR=1,04 (0,46 – 2,38) Davies 2013: RR=0,86 (0,34 – 2,14)</p> <p>Dor orofaríngea Ramsey 2011: RR=1,07 (0,58 – 1,97) Davies 2013: RR=1,75 (0,62 – 5,11)</p>	<p>-Congestão Nasal: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR=1,39 (0,68 – 2,82) Total eventos: 22 (Ivacaftor), 16 (Placebo) Heterogeneidade: I² =0.0%</p> <p>-Accurso 2010 (28 dias) OR= 1,67 (0,07 – 41,64) -Flume 2011(16 semanas) OR= 1,71 (0,36 – 8,04)</p> <p>-Nasofaringite: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR=1,32(0,59 – 2,93) Total eventos: 16 (Ivacaftor), 12 (Placebo) Heterogeneidade: I² =46%</p> <p>-Accurso 2010: NR -Flume 2011: NR</p> <p>-Febre: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR=0,96 (0,45 – 2,05) Total eventos: 16 (Ivacaftor), 16 (Placebo) Heterogeneidade: I² =0.0% Flume 2011 (16 semanas): OR= 1,14 (0,23 – 5,5)</p> <p>-Dor orofaríngea: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR= 1,26 (0,65 – 2,47) Total de eventos: 24 (Ivacaftor), 19 (Placebo) Heterogeneidade: I² =0.0%</p> <p>Flume 2011 (16 semanas) OR= 0,82 (0,21 – 3,19)</p>

Título do Estudo	Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com mutação G551D: uma revisão sistemática e análise de custo-efetividade (<i>National Institute for Health Research-NIHR</i>)(22)	Potenciadores (terapias específicas para mutações da classe III e IV) para a fibrose cística. <i>Cochrane Database of Systematic Review</i> (50)
	<p>Bronquite: Ramsey 2011: NR Davies 2013: RR= 1,50 (0,32 – 7,11)</p> <p>Hemoptise: Ramsey 2011: RR=0,50 (0,24 – 1,03) Davies 2013: RR= 1,00 (0,11 – 9,29)</p> <p>7)Teste de função pulmonar diminuída: RR (IC 95%) : em 48 semanas Ramsey 2011: RR=0,25 (0,05 -- 0,82) Davies 2013: RR=1,00 (0,11 – 9,29)</p> <p>8) Mortalidade Não foram relatados nos estudos incluídos</p>	<p>Congestão do trato Respiratório: Resultados combinados de Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas OR= 0,71 (0,25 - 2,05) Total eventos: 6 (Ivacaftor), 8 (Placebo) Heterogeneidade: I² =0.0%</p> <p>-Accurso 2010 (28 dias) OR= 0,93 (0,03 - 27,10) -Flume:NR</p> <p>7)Teste de função pulmonar diminuída: Odds Ratio, IC 95%:Resultados combinados dos estudos Davies 2013 e Ramsey 2011 em 48 semanas (213 pacientes) OR= 0,29 (0,10 - 0,82) Total eventos: 5 (Ivacaftor), 15 (Placebo) Heterogeneidade: I²=0,0%</p> <p>8) Mortalidade Não foram relatados nos estudos incluídos</p>

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; VEF1%: Percentagem de volume expiratório forçado previsto exalado no primeiro segundo; RR: Risco Relativo; OR: Odds Ratio; NR: Não Relatado; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*= Questionário de Fibrose Cística – Revisto; IC: intervalo de confiança; Diferença entre tratamentos = efeito do ivacaftor – efeito do placebo

*O estudo de extensão Mckone 2014 não havia sido concluído na ocasião da realização da revisão e não foram colocados neste resumo.

Os estudos incluídos em cada uma das revisões estão sumarizados separadamente no quadro 7.

Quadro 7: Características dos estudos incluídos nas duas revisões sistemáticas encontradas sobre a eficácia do Ivacaftor

Autor, ano	Accurso <i>et al.</i> , 2010(51)	Flume <i>et al.</i> , 2012(52)	Ramsey <i>et al.</i> , 2011 STRIVE (Adultos)(32)	Davies <i>et al.</i> , 2013 ENVISION (33)	*McKone <i>et al.</i> , 2014(PERSIST) (49)
Patrocinador	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Vertex Pharmaceuticals Incorporated.
Número de centros de pesquisa	13 locais na América do Norte e Europa	34 locais na América do Norte	29 locais na América do Norte, Europa e Austrália	65 locais na América do Norte, Europa e Austrália	17 locais na América do Norte, Europa e Austrália.
Tipo de Estudo	Ensaio Randomizado Controlado por placebo Fase II	Ensaio Randomizado Controlado por placebo Fase II	Ensaio Clínico Randomizado Duplo cego controlado por placebo Fase III	Ensaio Randomizado Duplo Cego Controlado por Placebo Fase III	Estudo de Extensão com único braço Fase III
Participantes	39 participantes maiores de 18 anos com FC e pelo menos uma mutação CFTR G551D Grupo Ivacaftor: n= 20 Grupo placebo: n= 19	140 pacientes com FC clinicamente estáveis com idade \geq 12 anos, e homocigotos para a mutação Δ F508 Grupo Ivacaftor: n= 112 Grupo Comparador: n= 28	161 participantes com idades a partir de 12 anos e pelo menos uma mutação G551D; Grupo Ivacaftor: n=83 Grupo Comparador: n=78	52 indivíduos entre 6 e 11 anos e pelo menos uma mutação G551D Grupo Ivacaftor: n=26 Grupo Comparador: n=26	144 adolescentes/adultos (\geq 12 anos) que completaram o estudo de Ramsey 2011 e 48 crianças (6-11 anos) que completaram o estudo de Davies 2013; todos os participantes receberam Ivacaftor
Tempo de Segmento	28 dias	16 semanas	48 semanas	48 semanas	96 semanas
Objetivo Principal	Avaliar a segurança e perfil de eventos adversos	Avaliar a eficácia através da medida de mudança absoluta do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1%)	Avaliar a eficácia do Ivacaftor através da medida da alteração média absoluta no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1%)	Estimar a alteração absoluta média no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1%)	Avaliar o perfil de segurança de longo prazo e se os efeitos benéficos de ivacaftor vistos nos estudos Ramsey 2011 e Davies 2013 foram sustentados.

Autor, ano	Accurso <i>et al.</i> , 2010(51)	Flume <i>et al.</i> , 2012(52)	Ramsey <i>et al.</i> , 2011 STRIVE (Adultos)(32)	Davies <i>et al.</i> , 2013 ENVISION (33)	*McKone <i>et al.</i> , 2014(PERSIST) (49)
Objetivos Secundários	-Concentração de cloro no suor; -VEF1%; -Qualidade de vida relacionada à saúde (Componente Respiratório)	-Concentração de cloro no suor; -Peso; -Qualidade de vida relacionada à saúde (Componente Respiratório)	-Concentração de cloro no suor; -Qualidade de vida relacionada à saúde (Componente Respiratório); -Peso	-Peso; -Concentração de cloro no suor; -Qualidade de vida relacionada à saúde (Componente Respiratório-Versão Infantil)	-VEF1%; -Peso; -IMC; -Exacerbações pulmonares; -Qualidade de vida relacionada à saúde (Componente Respiratório)

PRINCIPAIS RESULTADOS

	<p>-VEF1(% Previsto): Diferença Médio Absoluto entre os tratamentos: IC 95%</p> <p>8,7%(2,3%-31,3%); $p = 0,008$</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95% - Diferença entre Tratamentos (28 dias) -59,5 mmol / L (-66,0 para -19,0); $p = 0,02$</p>	<p>-VEF1(% Previsto): Diferença Médio Absoluto entre os tratamentos: IC 95%</p> <p>1,7% ($p = 0,15$)</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95% - Diferença entre tratamentos(16 semanas) -2,9 mmol / L $p = 0,04$</p>	<p>-VEF1(% Previsto): Diferença Médio Absoluto entre os tratamentos: IC 95%</p> <p>10,5% (8,5% a 12,5%)</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95% - Diferença entre tratamentos:(48 semanas) -48,1 mmol / L ($p < 0,001$)</p>	<p>-VEF1(% Previsto): Diferença Médio Absoluto entre os tratamentos: IC 95%</p> <p>10,0% (4,5% a 15,5%)</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95% - Diferença entre tratamentos(48 semanas) -53,5mmol / L ($p < 0,001$)</p>	<p>-VEF1(% Previsto): Diferença Médio Absoluto entre os tratamentos: IC 95%</p> <p>-Ivacaftor→ivacaftor: (Strive/Persist): 9,4% (144 semanas)</p> <p>-Placebo→ivacaftor: (Strive/Persist):9,5% (96 semanas)</p> <p>-Ivacaftor→ivacaftor (Envision/Persist): 10,3%(144 semanas)</p> <p>-Placebo→ivacaftor(Envision/Persist): 10,5%(96 semanas)</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95% NR</p>
--	--	---	---	---	---

Autor, ano	Accurso <i>et al.</i> , 2010(51)	Flume <i>et al.</i> , 2012(52)	Ramsey <i>et al.</i> , 2011 STRIVE (Adultos)(32)	Davies <i>et al.</i> , 2013 ENVISION (33)	*McKone <i>et al.</i> , 2014(PERSIST) (49)
	<p>-Qualidade de vida relacionado à saúde usando o CFQ-R: domínio respiratório (Escala de 100 pontos): Diferença entre os tratamentos</p> <p>Não houve alteração significativa em qualquer domínio da CFQ-R.</p> <p>-Peso(Kg):Diferença entre os tratamentos</p> <p>NR</p>	<p>-Qualidade de vida relacionado à saúde usando o CFQ-R domínio respiratório (Escala de 100 pontos): Diferença entre os tratamentos</p> <p>Não houve diferenças significativas</p> <p>-Peso(Kg): Diferença entre os tratamentos</p> <p>Não houve diferença entre os grupos</p>	<p>-Qualidade de vida relacionado à saúde usando o CFQ-R domínio respiratório (Escala de 100 pontos): Diferença entre os tratamentos</p> <p>8,6 pontos; $p<0,001$</p> <p>-Peso(Kg): Diferença entre os tratamentos</p> <p>2,7 Kg ($p<0.001$).</p>	<p>-Qualidade de vida relacionado à saúde usando o CFQ-R domínio respiratório Versão Infantil (Escala de 100 pontos): Diferença entre os tratamentos</p> <p>Não houve alteração significativa.</p> <p>-Peso(Kg): Diferença entre os tratamentos</p> <p>2,8 kg ($p= 0,001$)</p>	<p>-Qualidade de vida relacionado à saúde usando o CFQ-R domínio respiratório (Escala de 100 pontos): Diferença entre os tratamentos</p> <p>-Placebo→ivacaftor: (Strive/Persist):9,8 pontos</p> <p>-Ivacaftor→ivacaftor (Strive/Persist):6,8 pontos</p> <p>-Placebo→ivacaftor(Envision/Persist): 10,8 pontos (96 semanas)</p> <p>-Ivacaftor→ivacaftor (Envision/Persist): NR</p> <p>-Peso(Kg): Diferença entre os tratamentos</p> <p>Ivacaftor → ivacaftor (Strive→Persist) - 144 semanas: 4,1 kg</p> <p>Placebo → ivacaftor(Strive/Persist) -96 semanas: 3,0 kg</p> <p>Ivacaftor → ivacaftor (Envision → Persist): 14,8 kg</p> <p>Placebo → ivacaftor (Envision/Persist): 6,0 kg(96 semanas)</p>

Autor, ano	Accurso <i>et al.</i> , 2010(51)	Flume <i>et al.</i> , 2012(52)	Ramsey <i>et al.</i> , 2011 STRIVE (Adultos)(32)	Davies <i>et al.</i> , 2013 ENVISION (33)	*McKone <i>et al.</i> , 2014(PERSIST) (49)
Segurança e perfil de eventos adversos					
	<p>Similar entre os dois grupos Os eventos mais frequentes foram febre (em quatro indivíduos no grupo Ivacaftor); tosse (em três indivíduos no grupo placebo) e náuseas, dor e rinorreia (em três indivíduos no grupo Ivacaftor).</p>	<p>Similar entre os dois grupos</p>	<p>-Qualquer evento adverso: Placebo:100% Ivacaftor:99%</p> <p>Evento adverso levando a interrupção do medicamento: Placebo: 6% Ivacaftor:13%</p> <p>Evento adverso levando a interrupção permanente do medicamento -Placebo: 5% Ivacaftor: 1%</p> <p>-Evento adverso grave: Placebo:42% Ivacaftor: 24%</p> <p>-Hemoptise: Placebo:5% Ivacaftor:1%</p> <p>-Exacerbação Pulmonar: Placebo: 33% Ivacaftor:13%</p>	<p>-Qualquer evento adverso Placebo: 96,2% Ivacaftor: 100%</p> <p>-Evento adverso levando a interrupção do medicamento: Placebo: 11,5% Ivacaftor 3,8%</p> <p>Evento adverso levando à interrupção permanente do medicamento: Placebo: 3,8% Ivacaftor: 0%</p> <p>Qualquer evento adverso grave: Placebo: 23,1% Ivacaftor:19,2%</p> <p>Morte: 0</p>	<p>Vide texto na página 30</p>
Número de perdas de seguimento por braço de tratamento	Nenhuma perda em ambos os grupos	NR	Placebo: Dez perdas Ivacaftor: Seis perdas	Placebo: Quatro perdas Ivacaftor: Zero perdas	Originados de Ramsey <i>et al.</i> 2011: 16 pacientes Originados de Davies <i>et al.</i> 2013: 03 pacientes

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; VEF1%: porcentagem de volume expiratório forçado previsto exalado no primeiro segundo; RR: Risco Relativo; OR:Odds Ratio; NR: Não Relatado; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised= Questionário de Fibrose Cística – Revisão; IC:Intervalo de confiança; Diferença entre tratamentos = efeito do ivacaftor – efeito do placebo

*Os dados do estudo McKone 2014, que durante a realização da revisão estava em andamento, foram lançados na íntegra ao final de 96 semanas de estudo

Os achados do estudo de McKone *et al.*, 2014(PERSIST)(49), que durante a realização da revisão sistemática de Penny *et al.*(2014) (22) estava em andamento, foram lançados na íntegra ao final de 96 semanas de estudo; 173 (90%) de 192 pacientes inscritos concluíram 96 semanas de tratamento. Assim, os pacientes que nos estudos originais (Ramsey *et al.*, 2011 e Davies *et al.*, 2013)(32, 33) usaram ivacaftor por 48 semanas, tiveram ao final do estudo de Mckone *et al.*(2014) uma avaliação de 144 semanas. Para aqueles que usaram placebo nos estudos originais, o acompanhamento foi de 96 semanas. Os dados pós-conclusão deste estudo de extensão corroboram com os resultados dos estudos originais e demonstram que as melhorias foram mantidas com o tratamento de Ivacaftor para VEF1%, peso, pontuação no questionário CFQ-R e perfil de segurança.

Com relação aos eventos adversos, a maioria, foram leves ou moderados em intensidade sendo resolvidos durante o período do estudo. Durante cada um dos três períodos de tempo de 48 semanas (48 dos estudos originais Ramsey *et al.*, 2011 e Davies *et al.*, 2013 e os dois períodos subsequentes de 48 semanas em PERSIST),(32, 33, 49) os eventos adversos mais comuns foram exacerbações pulmonares, tosse, infecção das vias respiratórias superiores, dor de cabeça, dor orofaríngea e congestão nasal. A frequência de ocorrência destes eventos adversos foram geralmente estáveis com a continuação do tratamento ou reduzidos com o tempo, em comparação com o período de placebo em todos os períodos de observação. Eventos adversos graves foram relatados para 38 indivíduos (20%) durante as primeiras 48 semanas deste estudo de extensão e 44 (23%) durante as 48 semanas seguintes. Os mais comuns destes eventos adversos graves foram exacerbações pulmonares e hemoptise para pacientes oriundos de Ramsey *et al.*, 2011(32) e para os pacientes oriundos de Davies *et al.*, 2013(33) foram as exacerbações pulmonares e dor abdominal. Eventos adversos levando a interrupção do tratamento ocorreram em dois adultos (depressão e insuficiência adrenal) e em uma criança (elevação da alanina aminotransferase).

Dois óbitos (1%) ocorreram em pacientes oriundos de Ramsey *et al.*, 2011;(32) as razões citadas para estas mortes foram suicídio e exacerbações pulmonares. Os médicos participantes consideraram que as mortes não foram relacionadas com Ivacaftor.

4.1.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência das duas revisões sistemáticas foi avaliada utilizando o *checklist AMSTAR*; (47) as revisões de Penny *et al.* (2014) e Patel *et al.* (2015), (22, 50) receberam pontuações AMSTAR 09/11 e 10/11 respectivamente. Os detalhes desta avaliação da qualidade encontram-se nos Anexos A e B.

Em relação aos estudos primários avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (46), verificaram-se as seguintes limitações metodológicas:

Randomização: O estudo de Davies *et al.*, (2013) realizado em crianças, (33) não informou no método como os participantes foram randomizados, sendo assim considerado como incerto para este risco de viés. Os outros três estudos [Ramsey *et al.*, (2011) (32), Accurso *et al.*, (2010) (51) e Flume *et al.*, (2011) (52)] declararam ter realizado uma sequência aleatória com código de randomização produzido por um estatístico não ligado diretamente ao estudo e assim, considerado terem um baixo risco de viés.

Ocultação na alocação: Ramsey *et al.*, (2011), Accurso *et al.*, (2010) e Flume *et al.*, (2011) declararam ter realizado ocultação da alocação. (32, 51, 52). Os participantes foram direcionados para o grupo de tratamento usando um sistema de resposta interativa de voz de acordo com a lista oculta de randomização, o que garantiu aos avaliadores dos resultados e participantes não terem conhecimento de sua alocação. A cópia final da lista de randomização foi selada e arquivada com o fabricante; sendo assim, foi considerado como baixo risco de viés nestes estudos. Em Davies *et al.*, (2013) (33), não foi descrito como ocorreu a ocultação de randomização dos participantes e sendo assim foi considerado como incerto para este risco de viés.

Mascaramento: Nos estudos de Ramsey *et al.*, (2011), Accurso *et al.*, (2010) e Flume *et al.*, (2011), todos os profissionais envolvidos (avaliadores, investigadores, monitores do estudo, equipe do fabricante) foram cegados para o tratamento dos participantes, com exceção da equipe do laboratório e os farmacêuticos que prepararam o medicamento, mas mantiveram-se cegos para a identidade do participante e alocação do tratamento, e sendo assim considerado como baixo risco de viés para este quesito. (32, 51, 52) Embora tenha declarado estar em "duplo-cego", Davies *et al.*, (2013) não forneceram informações suficientes sobre o cegamento. Desse modo, foi considerado como incerto para o cegamento dos avaliadores. (33) Quanto ao mascaramento dos participantes, nenhum dos estudos incluídos nas revisões relatou em detalhes como eram as características farmacotécnicas dos comprimidos administrados tais como cor,

tamanho, consistência e sabor, e sendo assim considerado como incerto para o cegamento dos participantes.

Desfechos Incompletos: Em Accurso *et al.*,(2010), um participante retirou o consentimento antes da dosagem, mas todos os outros 19 restantes completaram o estudo sendo contabilizados na análise de resultados e assim considerados como baixo risco de viés.(51) Os estudos de Davies *et al.*,(2013), Flume *et al.*,(2011) e Ramsey *et al.*,(2011), foram considerados com alto risco de viés para este quesito em função de:

Em Davies *et al.*,(2013)(33) 4 participantes de um total de 52 (7,7%) retiraram-se do estudo, todos do grupo placebo. Além disto, foram excluídos da análise de dados:

- 1 participante do grupo placebo para o desfecho mudança absoluta em VEF1%;
- 6 participantes do grupo placebo para o desfecho mudança na concentração de cloreto no suor;
- 1 participante do grupo placebo para o desfecho CFQ-R versão infantil de domínio respiratória .

Em Flume *et al.*, (2011)(52), foram registradas oito perdas no grupo ivacaftor e duas no grupo placebo. As análises foram realizadas em todos os participantes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento (112 participantes que utilizaram o ivacaftor versus 28 que utilizaram o placebo), contudo na avaliação de resultados o número declarado no grupo ivacaftor é apresentado como 111 ao invés de 112 para os resultados sobre as medições na concentração de cloro de suor e na mudança absoluta em VEF1%.

Em Ramsey *et al.*, (2011)(32) foram incluídos 161 participantes na análise de dados, contudo para o desfecho na mudança do domínio respiratório em CFQ-R constaram 151 participantes e para a mudança na concentração de cloro foram 152 indivíduos analisados.

Desfecho Seletivo: Todos os estudos foram classificados em alto risco de viés para este critério, pois:

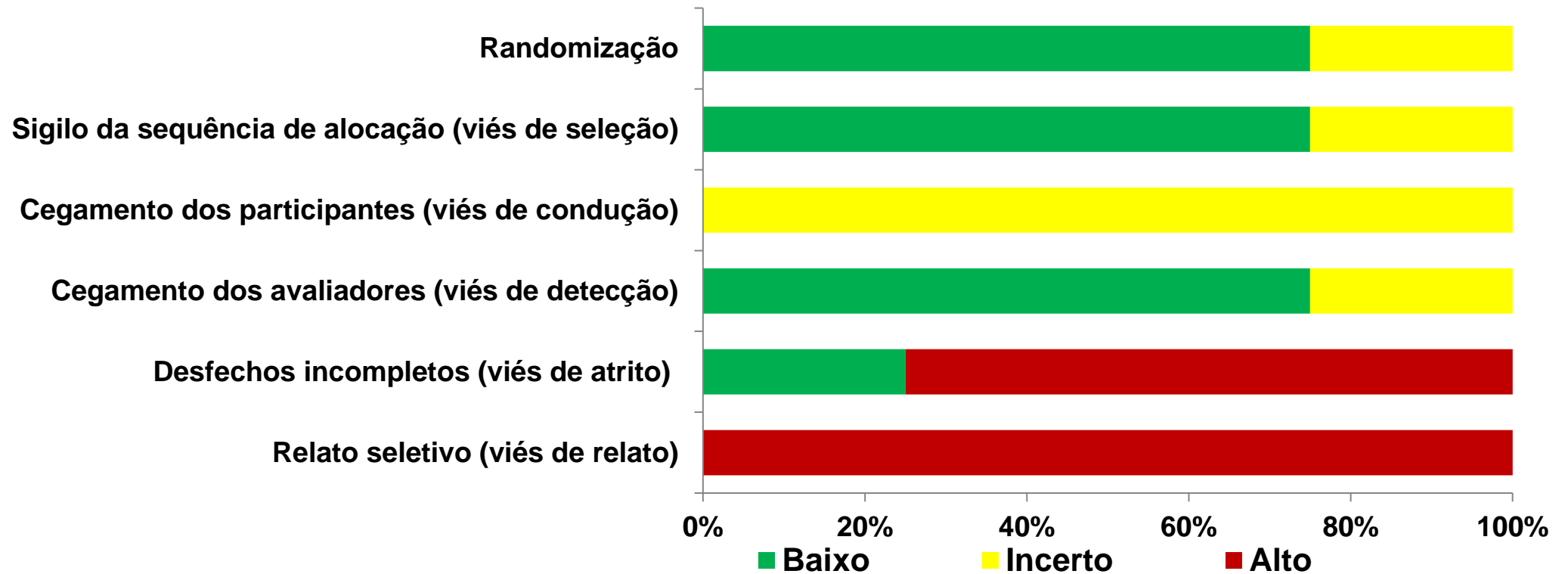
- Accurso *et al.*, (2010): o peso foi medido durante o estudo, mas este dado não foi publicado;(51)
- Davies *et al.*, (2013): os dados para a mudança relativa em VEF1% não foram publicados em 48 semanas;(33)
- Flume *et al.*, (2011): não foram publicados os dados sobre a mudança na pontuação

dos valores em VEF1% para o dia 15 e para a semana 8;(52)

-Ramsey *et al.*, (2011): embora o protocolo incluía como desfechos terciários a mudança nos valores da saturação de oxigênio, a mudança no questionário de qualidade de vida (EQ-5D) e acompanhamento das visitas ambulatoriais dos doentes à clínica ou hospital para as complicações relacionadas à FC, estes não foram relatados no texto integral. Além disto, as pontuações no questionário CFQ-R, foram relatadas para domínios nos quais as melhoras foram vistas somente no grupo ivacaftor(32).

A figura 5 apresenta um resumo da análise do risco de viés para os quatro ECR.

Figura 5: Gráfico-resumo do risco de viés para os ECR das revisões:



O risco de viés no estudo aberto (McKone *et al.*, 2014)(49) não foi avaliado, pois este foi uma continuação dos dois ensaios clínicos randomizados com todos os pacientes recebendo ivacaftor; assim questões relacionadas com a randomização e mascaramento não são aplicados.

O conjunto da evidência dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado utilizando o sistema GRADE;(48) Os quadros 8 e 9 apresentam esta avaliação da qualidade para dois desfechos: VEF1% e exacerbações pulmonares, respectivamente:

Quadro 8: Análise crítica do conjunto da evidência pelo GRADE utilizando o desfecho Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ivacaftor	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Volume Expiratório Forçado no primeiro Segundo - VEF1 (% do previsto) - variação média absoluta da linha de base (seguimento: média 48 semanas; avaliado com: % valor Predito)												
4	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Grave ¹	Grave ²	Viés de publicação altamente suspeito, forte associação gradiente de dose-resposta 3,4	Para os resultados combinados de Ramsey 2011 e Davies 2013 em 48 semanas houve um aumento de 10,44% (8,56 - 12,32). Em Accurso 2010 (28 dias) a melhora em VEF1% foi de 8,7% (2,3 - 31,3) e em Flume 2011(16 semanas) a melhora foi de 1,7% (-0,65, 4,05)		⊕⊕⊕○ MODERADA		IMPORTANTE ⁵	

1. O desfecho principal usado nos ensaios para medir eficácia foi um desfecho substituto (VEF1%) o que não representa um dado definitivo; 2)no que diz respeito ao estudo Davies *et al.*, (2011), o uso de ivacaftor foi avaliado apenas em crianças com idade acima de 6 anos; seu efeito potencial em crianças com idade menor que esta não está claro.
2. Estudos em pequeno número e com pequeno tamanho amostral;
3. Estudos com publicações a favor da intervenção (ivacaftor); a melhora em VEF1 % foi relacionada com a administração do medicamento com considerável efeito na magnitude deste parâmetro.
4. Revisão Sistemática realizada com poucos e iniciais estudos disponíveis; patrocinado pela empresa fabricante
5. Importante, mas não crítico para tomada de decisão.

Quadro 9: Análise crítica do conjunto da evidência pelo GRADE utilizando o desfecho exacerbações pulmonares

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ivacaftor	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Exacerbação Pulmonar (seguimento: média 48 semanas)												
2	Ensaios clínicos randomizados	Grave ¹	Grave ²	Não grave	Grave ³	Revisão Sistemática realizada com poucos e iniciais estudos	36/109 (33,0%)	45/104 (43,3%)	RR = 0,64 (0,36 para 1,12)	156 menos por 1.000 (de 52 mais para 277 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ⁴

1. O estudo de Ramsey *et al.*, (2011) possui baixo risco de viés para a sequência de randomização, ocultação da alocação e cegamento dos avaliadores; o cegamento dos participantes foi incerto; alto risco de viés de atrito e relato b) Menos detalhes estavam disponíveis para o estudo Davies *et al.*, 2013; dados como randomização, ocultação de alocação e cegamento dos avaliadores e participantes estavam incertos; foi alto o viés de atrito e de relato.
2. Os dois estudos não possuem similaridade nas estimativas de efeito
3. Estudos em pequeno número de eventos com publicações de pequeno tamanho amostral
4. Crítico para tomada de decisão

Assim, através deste conjunto de análises observou-se que a ferramenta AMSTAR encontrou bons scores para as duas RS. O conjunto da evidência verificado pela ferramenta GRADE demonstrou um nível de eficácia global moderada para o principal desfecho utilizado (VEF1%); para exacerbações pulmonares o conjunto da evidência foi classificado como sendo muito baixa.

4.2 DESFECHOS UTILIZADOS EM ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA

Os desfechos utilizados em ensaios clínicos para FC foram elencados em uma conferência realizada em 1992 na cidade americana de Rockville, onde participaram investigadores do campo da FC, representantes da *Food and Drug Administration* e membros da Fundação de Fibrose Cística.(53) Este consenso estabeleceu as principais medidas de desfechos para avaliação das terapias em FC e foram classificadas em três categorias(54):

- 1) Medidas clínicas de eficácia: Uma característica ou variável que reflete como um paciente se sente, suas funções, ou sobrevida;
- 2) Parâmetros de substituição: Uma medição de laboratório ou sinal físico que é usado em ensaios terapêuticos como um substituto para um desfecho clinicamente significativo e
- 3) Biomarcadores: Uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processo normal biológico, processo patogênico, ou resposta farmacológica para uma intervenção terapêutica.

Nos estudos com ivacaftor constatou-se que todos os ECR incluídos nas duas revisões encontradas na busca rápida tiveram como ponto central de suas análises a medida expressa pela alteração em VEF1%; outros resultados como cloro no suor, peso, eventos adversos ao tratamento, qualidade de vida e exacerbações pulmonares foram incluídos de forma secundária.(22, 50)

No quadro 10 encontram-se resumidos os principais exemplos de desfechos utilizados nos estudos em FC com a sua classificação correspondente e no quadro 11 aqueles considerados válidos para reguladores na falta de resultados sobre sobrevida.

Quadro 10: Panorama geral das medidas de desfechos utilizados em FC

Medidas de Desfechos	Exemplos
Medidas de eficácia clínica	Exacerbações pulmonares, uso de antibiótico intravenoso, hospitalizações, medidas antropométricas (peso e altura), desfecho relatado pelo paciente, qualidade de vida
Desfecho Substituto	VEF1%, TC, função pulmonar infantil
Biomarcadores	Densidade bacteriana, marcadores inflamatórios, diferença de potencial nasal, cloreto no suor, transporte mucociliar

Quadro 11: Desfechos considerados válidos para reguladores

Desfecho	Faixa etária (anos)	Risco	Custo	Padronizado?	Vantagem	Desvantagem
Exacerbação Pulmonar	Todas idades	Mínimo	Baixo	Não tem padronização definida	Desfecho Clínico; Capacidade de resposta a intervenções	Não há definição padronizada; Evento relativamente raro em jovens e crianças
Qualidade de Vida	>6 anos	Mínimo	Baixo	Sim (CFQ-R)	Desfecho Clínico	Capacidade de resposta à intervenções não está bem estabelecido
Espirometria	>6 anos	Mínimo	Baixo	Sim	Instrumento Validado; Desfecho mais amplamente usado em estudos	Insensível para o início da doença; Associação não-clara com o bem-estar clínico

Fonte: Adaptado de Rosenfeld *et. al* 2007(36)

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised = Questionário de Fibrose Cística - Revisto

4.3 RELAÇÕES ENTRE VEF1% E DESFECHOS DEFINITIVOS

Nos estudos com ivacaftor relacionados nas duas revisões, não houve uma descrição inequívoca entre a relação de ganho de VEF1% com desfechos definitivos; assim a partir da busca realizada na base de dados Medline (via Pubmed), conforme busca descrita no quadro 3, foram selecionados por escolha de conveniência cinco estudos que tratavam da relação VEF1% com alguns desfechos definitivos em estudos observacionais. Os seus principais resultados são apresentados no quadro 12.

Quadro12: Estudos observacionais selecionados com base na pesquisa do quadro 3

	Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry(55) Kerem <i>et al.</i> , 2014	Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis(56) Reisman <i>et al.</i> ,1992	Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis(57) Boer <i>et al.</i> , 2011	Longitudinal association between lung function and health-related quality of life in cystic fibrosis(58) Abbott <i>et al.</i> , 2013	Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. Health Qual Life Outcomes(59) Quittner <i>et al.</i> , 2015
Objetivo	Avaliar a associação entre o VEF1% e fatores descritos anteriormente na literatura como principais fatores de risco de doença pulmonar em FC.	Determinar se o risco de morte por insuficiência respiratória poderia ser previsto com um ou dois anos de antecedência tendo como base a função pulmonar, os níveis de gases no sangue e estado nutricional	Determinar se exacerbações pulmonares frequentes estão associados com maiores declínios na função pulmonar, ou mortalidade precoce ou transplante pulmonar em adultos com FC	Avaliar a relação entre a função pulmonar e a QVRS longitudinalmente ao longo de uma década utilizando o CFQ-R desenvolvido e validado no Reino Unido	Avaliar os efeitos do tratamento com Ivacaftor sobre sintomas relatados pelo paciente e qualidade de vida relacionada à saúde medidos pelo Questionário de Fibrose Cística Revisado(CFQ-R)
Tipo de estudo	Transversal	Estudo de coorte	Estudo de coorte prospectivo	Transversal	Ensaio clínico randomizado
Participantes	Os dados foram retirados dos registros da Sociedade Europeia de FC contendo 14.732 pacientes de 16 países, sendo 52,8% do sexo masculino.	673 pacientes	446 pacientes canadenses adultos (com mais de 18 anos)	O banco de dados continha 91 pacientes (40 homens) com média de idade de 25,1 anos no início da década e 34,9 anos no final da década referente ao estudo.	152 participantes oriundos do estudo STRIVE com idade superior a 12 anos e mutação G551D.

Tempo de seguimento	Realizado em 2007	Acompanhados de 1977 a 1989	Realizado de 2005 a 2008	Realizado de 1998 a 2010	Realizado em 2011
Principais Resultados	<p>Função Pancreática: A diferença no VEF1% entre os pacientes com estado pancreático suficientes e insuficientes foi de 6,7 pontos percentuais (IC 95% 5,2%-8,2%), após o ajuste para sexo, genótipo, IMC, infecção por P. aeruginosa e DMFC.</p> <p>DMFC: Pacientes com DMFC apresentaram VEF1% 8 pontos percentuais (IC 95% 6,6%-9,5%) inferior a pacientes sem DMFC após ajuste adicional para sexo, genótipo, infecção por P. aeruginosa IMC, e estado pancreático ($p<0.0001$)</p> <p>-Infecção crônica por P. aeruginosa: Pacientes infectados apresentaram valores médios de VEF1%</p>	<p>Mortalidade: RR=2 para morte dentro de 2 anos para cada decréscimo no VEF1 de 10% após o ajuste para idade e sexo (IC 95%).</p>	<p>Exacerbações Pulmonares: Pacientes com mais de 2 exacerbações/ano tiveram um aumento do risco de ocorrência de um declínio de 5% do VEF1%. HR ajustado 1,55 (95% IC 1,10-2,18, $p=0,01$) quando comparado com pacientes com <1 exacerbação/ano.</p>	<p>QVRS: Escala de 100 pontos: Mudança média de VEF₁%: -8,8%</p> <p>Funcionamento Físico : -8,0 Funcionamento Social : -9,0 Respostas Emocionais : -8,3 Sintomas Respiratórios : -9,4 Imagem Corporal : -6 Relações Interpessoais : -6,8 Preocupações com a Carreira:-15,9 Preocupações com o futuro : -13,2</p>	<p>QVRS: Escala de 100 pontos: Mudança média de VEF₁%: 10,5% (IC 95% 8,5 a 12,5) no grupo do Ivacaftor</p> <p>Funcionamento Físico: 4,4 $p=0,006$ Funcionamento Social: 4,3 $p=0,003$ Respostas Emocionais:2,1 $p=0,096$ Sintomas Respiratórios: 8,6 $p<0,001$ Imagem Corporal: 2,7 $p=0,086$ Sintomas digestivos : 0,5 $p=0,732$ Problemas alimentares: 3,3 $p=0,002$ Percepções de saúde:7,6 $p<0,001$</p>

	<p>13,0%(IC 95% 12,0%-14,0%) mais baixos do que os pacientes não infectados após o ajuste para idade, país, sexo, genótipo, IMC, estado pancreático, e na presença de DMFC ($p < 0,0001$).</p> <p>-IMC: Pacientes com IMC normais tinham, em média VEF1% 21,6 pontos percentuais (IC 95% 20,0%-23,2%) maiores do que os pacientes com pobre IMC após o ajuste para idade, país, sexo, genótipo, infecção por P. aeruginosa, estado do pâncreas e a presença de DMFC ($p < 0,0001$).</p>				<p>Fardo do tratamento: 3,3 $p = 0,042$ Vitalidade : 5,5 $p = 0,002$</p>
--	--	--	--	--	--

SEFC: Sociedade Europeia de Fibrose Cística; DMFC: Diabetes Mellitus relacionada a Fibrose Cística; IMC: Índice de Massa corporal; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística-Revisado; HR: Harzard Ratio; RR:Risco Relativo; QVRS: Qualidade de vida relacionada a saúde

4.4 ALERTA MHT

Um sistema de Avaliação de Tecnologias em Saúde necessita de uma etapa específica de identificação de tecnologias novas ou emergentes que tenham custo financeiro viável para o sistema de saúde e também impacto favorável na prática clínica, nos aspectos sociais e éticos associados à sua utilização.(60) Esta etapa é denominada como Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) que se configura como uma forma de avaliação de tecnologia em saúde, adotada como estratégia para acompanhar o surgimento destas tecnologias e produzir informações sobre elas ainda na fase inicial do ciclo de vida, ou seja, anterior ao pedido de registro em órgão sanitário ou incorporação em sistema de saúde.(61)

O MHT possui a importância de: 1) Aumentar a eficiência do processo de incorporação; 2) Reduzir o prazo de avaliação do pedido de registro; 3) Reduzir a judicialização da saúde e 4) Rastrear tecnologias em desenvolvimento que atendam às limitações daquelas difundidas, considerando a conjuntura na qual elas serão inseridas.(62)

Assim, com o aparecimento de um novo medicamento para FC com propósito de atuação inovador, foi parte do objetivo deste trabalho realizar um Alerta MHT que se encontra descrita no APÊNDICE A.

5. DISCUSSÃO

Este estudo, que se propôs principalmente a realizar uma revisão rápida sobre a eficácia e segurança do ivacaftor em pacientes com FC, evidenciou a existência de duas revisões sistemáticas compilando dois estudos de fase II, dois estudos de fase III (comum em ambas revisões) e um estudo de extensão. Apesar do estudo de Flume *et al.* (2012) (52) envolver participantes com a mutação $\Delta F508$, que não constava como critério de inclusão do presente estudo, esta publicação foi avaliada criticamente por ter sido incluída em uma dessas duas revisões sistemáticas.(50)

Os estudos primários incluídos pelas revisões sistemáticas identificadas no presente estudo eram majoritariamente ECR - com exceção do estudo de extensão(49) - o que representa o melhor desenho para estudos de intervenção, porém o fato de ivacaftor ter sido avaliado apenas em adultos e crianças com idade igual ou superior a seis anos, deixa incerto a sua eficácia em bebês e crianças menores de seis anos com valores "normais" de espirometria, sendo esta a população que mais poderia se beneficiar da intervenção para prevenir a progressão da doença pulmonar.(63)

Em relação aos desfechos avaliados nos estudos primários pertencentes às revisões sistemáticas selecionadas, foram obtidos dados sobre: VEF1%, o nível do cloro no suor, o peso do paciente, a qualidade de vida (através de relato em questionário padronizado), as exacerbações pulmonares e o perfil de segurança do ivacaftor.

Assim com relação ao desfecho cloro no suor (um biomarcador clássico da doença), as duas revisões mostraram que em todos os estudos envolvendo pacientes com a mutação G551D, ivacaftor reduziu este parâmetro em níveis abaixo da detecção para o diagnóstico da FC. Para exacerbações pulmonares o estudo de Ramsey *et al.*, 2011 mensurou este desfecho, onde reduções de eventos foram observadas(32) mas em Davies *et al.*,(2013) este desfecho não alcançou relevância estatística.(33)

A qualidade de vida, em especial o domínio respiratório, foi medido utilizando o questionário validado para FC mais amplamente usado (CFQ-R),(64) onde obteve-se pontuações melhores no grupo ivacaftor que no grupo placebo em Ramsey *et al.*, 2011,(32) porém a versão infantil deste questionário

não conseguiu atingir uma pontuação estatisticamente significativa em Davies *et al.*, 2013.(33) A questão aqui é que a utilização de um questionário tão específico para a FC pode perder outras dimensões que impedem a avaliação da qualidade de vida de uma forma mais abrangente.

Pacientes com FC normalmente têm dificuldade em ganhar e manter peso em função de sua pobre capacidade nutricional e este desfecho obteve melhoras em Ramsey *et al.*,(2011) e Davies *et al.*,(2013).(32, 33)

Nenhum ensaio clínico avaliou o impacto do ivacaftor para sobrevivência dos pacientes, mesmo sendo a FC uma doença cuja morte do portador ocorre em torno de seus 38 anos de idade.(6) A mortalidade deveria ser o resultado clínico mais importante e robusto de se medir em todas as pesquisas de novos tratamentos. Apesar do prolongamento de vida ser um indiscutível benefício para os indivíduos com FC, medir este desfecho depende de um acompanhamento de longo prazo dos pacientes, limitando, portanto a utilização desse desfecho em ensaios clínicos mais curtos, especialmente quando a população-alvo são crianças. Todavia, é crucial compreender como a intervenção pode ter impacto sobre este desfecho.(65)

A principal medida de interesse nos estudos primários realizados foi a medição do VEF1%, que alcançou resultados com significância estatística, em pacientes portadores da mutação G551D que utilizaram ivacaftor com relação ao grupo placebo; tal pontuação neste desfecho foi superior a outros tratamentos que são parte da terapia padrão para FC como a Dornase alfa e tobramicina inalada.(66, 67)

Os desfechos utilizados para os ensaios clínicos em FC identificados como "adequados em demonstrar benefício tangível de um novo agente terapêutico" não mudaram drasticamente em mais de duas décadas desde que eles foram elencados numa conferência de consenso organizado pela Fundação de Fibrose cística: sobrevivência, estabilidade ou melhora da função pulmonar, diminuição da frequência das exacerbações pulmonares e melhora da qualidade de vida.(53) Três desses desfechos – sobrevivência, exacerbações pulmonares e qualidade de vida são considerados "verdadeiros" desfechos clínicos e que medem diretamente como o paciente se "sente". O quarto, alteração na função pulmonar, é um desfecho clínico 'substituto' em que um indivíduo pode não ser capaz de perceber uma mudança modesta na sua

função pulmonar.(54) Porém, o declínio progressivo da função pulmonar ao longo do tempo parece ser uma característica inevitável da doença em quase todos os casos; o comprometimento da função pulmonar, quantificado pela medição do VEF1%, é um dos principais marcadores que afetam tanto a tomada de decisão clínica quanto à alteração ou intensificação dos esquemas terapêuticos empregados em pacientes com FC.(68)

No caso da FC, o VEF1% vem sendo usado tanto para estratificar o estágio da doença pulmonar quanto para avaliar a agressividade da doença, porém uma distinção deve ser feita entre a observação de significância estatística medida por este parâmetro e a observação do significado clínico por ele representado. Apesar de existirem dados substanciais em ensaios clínicos que detectem uma determinada magnitude do efeito do tratamento com um determinado desfecho substituto (como é o caso do VEF1%), há uma escassez de dados de como esta magnitude do efeito do tratamento traduz clinicamente para outros desfechos definitivos. Ensaios controlados em FC empregam testes estatísticos de superioridade do tratamento ativo no VEF1%, que não requer a identificação de um limiar de diferença em relação à significância clínica. No entanto, à medida que mais terapias para FC tornam-se disponíveis e há uma maior necessidade de testar terapias experimentais para a sua equivalência/não-inferioridade em relação a um tratamento ativo, alterações clinicamente significativas em desfechos definitivos terão que ser estabelecidos e acordados antes de iniciar um estudo.(63)

Assim este trabalho mostrou que todos os estudos incluídos nas duas revisões identificadas seguem uma tendência já estabelecida em estudos com pacientes de FC onde se considera prioritário a análise da medida expressa pela alteração do VEF1%.

A necessidade de desfechos substitutos aumentou com a crescente evolução de novos tratamentos com FC que se destinam a corrigir os defeitos genéticos subjacentes da doença. Tais medidas podem ser fundamentais para alcançar a aprovação de novas terapias num prazo razoável, em comparação com o uso de medidas tradicionais de eficácia clínica, o que poderia levar anos. Porém, Infelizmente, a perda de VEF1% pode não sinalizar o início do processo de doença pulmonar em FC, mas sim uma fase intermediária da doença fornecendo pouco valor para avaliar a eficácia de terapias pulmonares

em bebês e crianças mais jovens.(69) Além disto, com a expansão da triagem neonatal e ênfase na detecção precoce da doença, a necessidade em encontrar medidas de resultados clínicos sensíveis, precisos e viáveis para crianças jovens (<6 anos) é crítica.(70)

Embora o uso da função pulmonar como desfecho tenha sido aceitável para as agências reguladoras em apoio ao registro de terapias respiratórias crônicas, os pacientes com FC estão desfrutando uma maior esperança de vida através de uma ampla variedade de tratamentos; sendo assim a necessidade em utilizar desfechos definitivos em ensaios clínicos, além de índices de função pulmonar, é de extrema relevância.(71)

A identificação dos estudos observacionais utilizados neste trabalho, suportam a existência de uma relação entre VEF1% com determinados desfechos finalísticos; em Reisman *et al.*, 1992(56), a função pulmonar reduzida, identificada pela medição do VEF1%, parece estar associada a uma predição de mortalidade em pacientes com FC. Porém, em muitos casos, a função pulmonar diminui apenas nos estágios avançados da doença. Assim seria útil identificar fatores adicionais que possam ajudar a prever o declínio da função pulmonar nos estágios iniciais da FC e demonstrar que um aumento no VEF1% acarreta um ganho de sobrevida.

A relação entre VEF1% e exacerbações pulmonares, também foi sugerida em um estudo de coorte identificada por este trabalho;(57) embora não exista uma definição padrão para exacerbação pulmonar, tal desfecho possui extrema relevância, pois o controle destes eventos pode interferir em outros desfechos finalísticos como o número de hospitalizações, necessidade de tratamento agressivo com o uso de antibióticos intravenosos, qualidade de vida, além de impactar em gasto com saúde. A limitação deste desfecho está no fato do evento ser relativamente raro em jovens e crianças para quem a doença crônica ainda não foi estabelecida.(54)

Além da mortalidade e exacerbações pulmonares, os estudos observacionais relacionados no quadro 12, demonstraram também que a função pancreática, a DMFC, as infecções por *P.aeruginosa* e as mudanças na pontuação no questionário de CFQ-R, mostraram ter relação estatisticamente significativa com a alteração no VEF1%; entretanto embora uma descoberta estatisticamente significativa sugira que os dados observados não possam ser explicados por flutuações do acaso,

deve-se ter cautela com resultados apoiados por pequenos valores de “p” uma vez que estes podem não se relacionar com a magnitude do efeito terapêutico.

Entender se a mudança na pontuação de um parâmetro substituto corresponde a um benefício trivial, moderado ou grande é fundamental, em especial na discussão de incorporação de tratamentos de alto custo. Assim, em pacientes com FC, onde a qualidade de vida foi mensurada através do CFQ-R, se uma pessoa melhora em cinco pontos o domínio de funcionalidade emocional, por exemplo, isto quer dizer que está mais feliz na companhia da família e terá menos saudades do emprego? Ou nenhuma destas mudanças irá ocorrer? Se há uma melhora em cinco pontos na funcionalidade física, será que este paciente será capaz de subir um lance de escadas sem limitação ou poder brincar com os seus amigos de escola sem estar incapacitado por dispneia? Resultados estatisticamente significativos e sua relação com o significado clínico é uma questão que se coloca de forma frequente na literatura.

Numa tentativa de ultrapassar a subjetividade nas interpretações dos resultados e determinar uma relação entre significância estatística e a significância clínica chega-se ao conceito de diferença mínima clinicamente importante (DMCI), que pondera se uma intervenção fornece ou não um nível mínimo de benefício percebido pelo paciente com um movimento para além do conceito de diferenças estatísticas.(72)

Opiniões sobre o que constitui um MCID para VEF1% pode variar. A *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS) definiram para interpretação do teste de função pulmonar que uma mudança do VEF1% deve ser $\geq 20\%$ em ensaios de curta duração (de semanas de duração) e $\geq 15\%$ em ensaios de longa duração (≥ 1 ano) para ter certeza de que uma alteração clinicamente significativa ocorreu.(73)

Agências reguladoras para registro de medicamentos consideraram uma mudança de 5 a 10% a partir dos valores de referência como clinicamente importante e uma mudança menor que de 3% do valor de referência como não clinicamente importante. Porém embora as medições através do VEF1% sejam um procedimento padronizado, há problemas com a sua repetibilidade; além disso, a função pulmonar de linha de base pode afetar o potencial de melhoria,

de modo que uma mudança relativa ao invés de mudança absoluta pode ser mais significativo em pacientes com pior limitação do fluxo de ar.(65)

Ainda com relação aos estudos que envolveram Ivacaftor vale ressaltar que os ECR disponíveis nestas revisões possuem tempos de seguimento curtos —o mais extenso foi o estudo aberto de 48 semanas —além disso, as revisões sistemáticas incluíram um pequeno número de estudos, o que confere um poder limitado para fazer inferências. O fato da FC ser uma doença rara, restringe consideravelmente o número de participantes, reduzindo assim a precisão dos estudos; nesse sentido, é importante que sejam realizados estudos primários com tempo de seguimento maior, considerando desfechos definitivos para que futuras revisões sistemáticas possam incorporar essas análises de longo prazo. Assim a realização de revisões sistemáticas e metanálises representa uma ótima maneira de aumentar a precisão dos resultados podendo estas serem rapidamente atualizadas, com inclusão de novos ensaios clínicos publicados economizando recursos em pesquisas clínica e prevenindo controvérsias na literatura uma vez que não é o número de estudos favoráveis que conta, mas a soma de todos os casos adequadamente estudados.(74)

Outro aspecto que merece ser ressaltado está relacionado à possibilidade de conflito de interesse, já que todos os estudos incluídos foram apoiados pela empresa fabricante. Isto é importante ser destacado, pois os medicamentos destinados a doenças raras possuem incentivo governamental em vários países. Isto se originou, sobretudo, com a aprovação pelo congresso americano em 1982 do “*Orphan Drug Act*”, que garantiu linhas especiais de financiamento governamental, impostos diferenciados e protocolos especiais de investigação e aprovação mais rápidos que os usuais.(75) Através deste ato, houve um aumento exponencial na aprovação de novos tratamentos pela FDA destinado a doenças raras. Outros países como Japão, Austrália e União Europeia também estabeleceram legislações nesta direção com a motivação de que a raridade das chamadas "doenças órfãs" não produzia lucratividade para as empresas farmacêuticas, desestimulando-as a investir na pesquisa.(76) No entanto, a questão que se coloca é que tal incentivo pode, de maneira contraditória ao objetivo original, estimular ao monopólio de indústrias

farmacêuticas tornando assim os medicamentos destinados a doenças raras um ramo altamente lucrativo.(77)

Como o Ivacaftor já está registrado em outros países, é possível que também alcance o seu registro no Brasil e após o registro possa gerar demandas de incorporação. Nesse sentido, um alerta de monitoramento do horizonte tecnológico, como o formulado por este trabalho, pode contribuir para informar os profissionais e o sistema de saúde quanto as melhores evidências disponíveis sobre uma determinada tecnologia o que facilita o caminho de incorporações, sobretudo se tratando de uma doença incurável.

O alto custo de medicamentos inovadores como Ivacaftor, reforça a necessidade de vigilância destas novas tecnologias, o que previne consequências indesejáveis de incorporações desorganizadas e sem grandes benefícios clínicos, ao mesmo tempo que promove o conhecimento e a implantação de tecnologias que tragam benefícios à saúde dos indivíduos e à organização do sistema de saúde(78)

Este trabalho apresenta algumas limitações; o fato de não ter sido realizado com dois avaliadores trabalhando de modo independente é uma delas. Além disto, a metodologia para o objetivo secundário foi limitada, uma vez que para a relação entre VEF1% e desfechos definitivos a seleção dos estudos foi feita por uma escolha de conveniência, realizada para dar suporte à esta discussão.

6. CONCLUSÃO

As evidências disponíveis com base em duas revisões sistemáticas sugerem que ivacaftor é um tratamento eficaz para os pacientes com FC (adultos e crianças com idade maior que 6 anos com pelo menos uma mutação G551D), quando leva em consideração dois desfechos substitutos: função pulmonar (expresso em VEF1%) e concentração de cloreto no suor com resultados estatisticamente significativos.

A relação de ganho de VEF1% com qualidade de vida, só foi documentada com um questionário específico para FC.

Não há documentação nestes ECR envolvendo Ivacaftor que o ganho de VEF1% reduz a mortalidade, embora exista descrição de um estudo observacional com a relação entre este aumento (VEF1%) e este desfecho.

Os resultados combinados de dois ECR para exacerbação pulmonar (desfecho definitivo), não apresentou significância estatística.

Não há evidência atual para apoiar a utilização isolada de ivacaftor em pacientes portadores da mutação $\Delta F508$ (a mais comum das mutações).

Com a presença de novos medicamentos candidatos para a terapia em FC e que oferecem esperança para estes pacientes, um importante desafio para os investigadores na FC é conceber protocolos clínicos que demonstrem inequivocamente não somente a atividade em parâmetros laboratoriais destas novas intervenções terapêuticas, mas também o seu benefício tangível para o paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
2. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78 Suppl 2:S171-86.
3. Reed TE. Caucasian genes in American Negroes. *Science*. 1969;165(3895):762-8.
4. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22.
5. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. In: Saúde Md, editor. Brasil: Ministério da Saúde; 2014.
6. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros*. 7. Netherlands2008. p. 537-42.
7. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Brasil: Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística; 2012.
8. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S23-45.
9. Knowles MR, Stutts MJ, Yankaskas JR, Gatzky JT, Boucher RC, Jr. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 1986;7(2):285-97.
10. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):318-31.
11. Taussig LM, Lobeck CC, di Sant'Agnese PA, Ackerman DR, Kattwinkel J. Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1972;287(12):586-9.
12. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1994;124(3):393-9.
13. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med*. 2008;10(12):851-68.
14. Bradley JM, Blume SW, Balp MM, Honeybourne D, Elborn JS. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *Eur Respir J*. 41. Switzerland2013. p. 571-7.
15. Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(5):618-27.

16. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-65.
17. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-80.
18. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575-606.
19. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat*. 1997;10(2):135-54.
20. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet*. 2003;67(Pt 5):471-85.
21. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, Correia P, Santa Rosa A, Llerena J, Jr., et al. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Hum Biol*. 1999;71(2):189-96.
22. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18(18):1-106.
23. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-63.
24. Firmida M, Marques B, Costa C. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*; 2011.
25. Francisco J. C. Reis ND. Cystic fibrosis. *Jornal de Pediatria (Rio J)*- Vol. 74, Supl. 1, 1998.
26. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-s14.
27. Cohen-Cymbberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1463-71.
28. Vertex Pharmaceuticals Worldwide. 2016. [Acesso em 02 out 2015] Disponível em: <http://www.vrtx.com/vermont-prescribers-information-kalydeco>.
29. FDA. Food and Drugs Administration, Kalydeco (ivacaftor) tablets: US prescribing information. 2012. [Acesso em 02 out 2015] Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs>.
30. Agency EM. Kalydeco 150 mg film-coated tablets: summary of product characteristics. 2013. [Acesso em 12 out 2015] Disponível em <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27586>.

31. Deeks ED. Lumacaftor/ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs*. 2016;76(12):1191-201.
32. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
33. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1219-25.
34. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med*. 1996;125(7):605-13.
35. Coutinho MSSdA. Desfechos clínicos substitutos e relevantes. O que são e como interpretá-los? *Rev bras hipertens*. 2002;9(1):24-8.
36. Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):299-301.
37. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials*. 2001;22(5):485-502.
38. Guyatt G. Diretrizes para utilização da literatura médica: manual para prática clínica da medicina baseada em evidências *Artmed*; 2011. 704 p.
39. The National Center for Biotechnology Information. 2015. [Acesso em 12 nov 2015]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
40. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde 2015. [Acesso em 12 nov 2015]. Disponível em <http://lilacs.bvsalud.org>.
41. Centre for Reviews and Dissemination. 2015. [Acesso em 13 nov 2015] Disponível em: <https://www.york.ac.uk/crd/>.
42. National Institute for Health and Care Excellence. 2015. [Acesso em 13 nov 2015]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
43. National Guideline Clearinghouse. 2015. [Acesso em 15 nov. 2015]. Disponível em: <https://www.guideline.gov/>.
44. U.S. National Institutes of Health 2016. [Acesso em 15 nov 2015]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/>.
45. Thompson Reuters Endnote. 2015. [Acesso em 08 jun 2016]. Disponível em: <https://projectne.thomsonreuters.com/#/login?app=endnote>
46. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
47. Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews. [Acesso em 15 jun 2016] Disponível em: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde Brasil 2014.
49. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):902-10.
50. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD009841.
51. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010;363(21):1991-2003.
52. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordonez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 142. United States 2012. p. 718-24.
53. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J Pediatr*. 1994;124(2):177-92.
54. Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kronmal RA. Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):370-7.
55. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J*. 2014;43(1):125-33.
56. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
57. De Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(8):680-5.
58. Abbott J, Hurley MA, Morton AM, Conway SP. Longitudinal association between lung function and health-related quality of life in cystic fibrosis. *Thorax*. 2013;68(2):149-54.
59. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:93.
60. Carlsson P; Jorgensen T. Scanning the horizon for emerging health technologies: Conclusions from a European Workshop. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, Cambridge, v. 14, n. 4, p. 695-704, 1998
61. Fujimoto, SY. A gestão de tecnologias emergentes para a condição osteoporose: subsídios para a elaboração de um sistema de monitoramento do horizonte

tecnológico no Brasil. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública]. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. 2009

62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Monitoramento do Horizonte Tecnológico em Saúde: proposta preliminar. Brasília. 2011

63. VanDevanter DR, Konstan MW. Outcome measures for clinical trials assessing treatment of cystic fibrosis lung disease. *Clin Investig (Lond)*. 2012;2(2):163-75.

64. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2347-54.

65. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31(2):416-69

66. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.

67. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30.

68. Heinzmann-Filho JP, Pinto LA, Marostica PJ, Donadio MV. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):509-15.

69. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1238-44.

70. Davis SD, Brody AS, Emond MJ, Brumback LC, Rosenfeld M. Endpoints for clinical trials in young children with cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):418-30.

71. Doring G, Elborn JS, Johannesson M, de Jonge H, Griese M, Smyth A, et al. Clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6(2):85-99.

72. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):250-5.

73. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.

74. Atallah A.N., Castro A.A. Revisão sistemática da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. Centro Cochrane do Brasil 1997. [Acesso em 09 out 2016] Disponível em http://www.centrecochranebrasil.org.br/apl/artigos/artigo_531.pdf

75. Food and Drug Administration (FDA). [Acesso em 08 ago 2016]. Disponível em: <http://www.fda.gov/orphan/index.htm>.

76. Haffner ME. Adopting orphan drugs--two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med.* 2006;354(5):445-7.

77. Souza Mônica Vinhas de, Krug Bárbara Corrêa, Picon Paulo Dornelles, Schwartz Ida Vanessa Doederlein. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2010 Nov [cited 2016 Outubro 16] ; 15(Suppl 3): 3443-3454. [Acesso em 08 out 2016]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232010000900019&lng=en._http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000900019.

78. Douw, K.; Vondeling, H. Selection of new health technologies for assessment aimed at informing decision making: A survey among horizon scanning systems. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, Cambridge, v. 22, n. 2, p. 177-183, Sept. 2006.

APÊNDICES

APENDICE A: ALERTA DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO DO IVACAFTOR

Alerta n° XXX xxx/2017

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Ivacaftor (Kalydeco®) para o tratamento da Fibrose Cística

APRESENTAÇÃO

O presente alerta destina-se a informar a sociedade (pacientes, operadores do direito, profissionais da saúde e formuladores de políticas, entre outros) quanto aos potenciais impactos de tecnologias novas e emergentes no cuidado aos pacientes, no sistema de saúde e na organização dos serviços.

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

TECNOLOGIA ANALISADA

O medicamento Kalydeco® (cuja substância ativa é o Ivacaftor) não possui registro de comercialização no Brasil, ou seja, sua eficácia e segurança ainda não foram avaliadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).(1) Dessa forma, não está disponível para compra ou distribuição no País.

MÉTODOS PARA ELABORAÇÃO DO ALERTA

Foram consultadas as seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed),(2) Lilacs (via Bireme),(3) *Centre for Reviews and Dissemination*,(4) *National Library of Guidelines*,(5) *National Guideline Clearinghouse*,(6) e em registros de ensaios clínicos em andamento através do *Clinical Trials*,(7) utilizando o vocabulário controlado "Ivacaftor[Supplementary Concept] combinado aos seus respectivos sinônimos: Kalydeco, ivacaftorum, VX-770, VX770.

POPULAÇÃO ALVO

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

A Fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética autossômica recessiva, crônica,(8) cuja incidência está relacionada com as etnias, variando de 1/2.000 a 1/5.000 entre caucasianos,(9) sendo menos frequente em negros, para os quais a relação é de 1/17.000 nascidos vivos e rara em asiáticos nos quais a incidência é de 1/90.000 nascidos vivos. No Brasil, a incidência estimada é de 1/7.500 nascidos vivos,(10) o que a enquadra no conceito de doença rara.(11)

A fisiopatologia da FC está relacionada com as mutações no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que é o responsável pela codificação de canais proteicos localizados na membrana celular epiteliais exócrinas presentes em diversos órgãos. Esses canais são normalmente utilizados para o transporte iônico (para dentro e para fora das células secretoras de muco) e com a mutação este transporte fica afetado levando à alterações das secreções mucosas, desidratação destas, tornando-as anormalmente espessas. Apesar do grande número de mutações, muitas são raras e divididas em 5 classes.(12) A mutação $\Delta F508$ (pertencente a classe II) é a mais comum na população caucasiana, encontrada em cerca de dois terços dos indivíduos diagnosticados com FC;(13) a mutação de classe III G551D é a segunda mais comum, e que está presente em cerca de 4-5% de pacientes com FC em pelo menos um alelo.(14) Outras mutações da mesma classe, incluem G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, e G1349D representam conjuntamente cerca de 1% dos pacientes com FC.(15) A mutação de classe IV Arg117His-CFTR, está presente em cerca de 3% destes doentes.(16)

Os tratamentos disponíveis são direcionados para redução dos sintomas e complicações decorrentes da doença, pois não há cura para a FC. Assim, o arsenal terapêutico abrange: suporte nutricional (incluindo suplementação de enzimas pancreáticas), alívio das obstruções das vias aéreas (com fisioterapia, medicamentos fluidificantes e broncodilatadores), tratamento de infecção das vias aéreas (antibióticos sistêmicos e tópicos), supressão da inflamação (com esteroides e anti-inflamatórios não esteroidais) e transplante pulmonar.(17)

EXISTEM PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) PUBLICADOS PARA ESSA DOENÇA?

Sim; existem dois protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas publicadas para FC voltados para as seguintes manifestações clínicas: Insuficiência Pancreática e Manifestações pulmonares com uso de enzimas pancreáticas e Alfadornase respectivamente.(18,19)

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Kalydeco® é um medicamento que contém a substância ativa ivacaftor. Encontra-se disponível na forma de comprimidos (150 mg) e em forma de grânulos (50 mg e 75 mg). O medicamento é fabricado pela Vertex

Pharmaceuticals e representa a primeira droga moduladora da proteína CFTR. Desta forma, a proteína defeituosa presente na membrana celular tem a sua funcionalidade restaurada, aumentando a regulação dos canais iônicos na membrana, melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que torna as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença. É utilizado no tratamento da fibrose cística em doentes com idade igual ou superior a 2 anos que têm uma das nove mutações no gene: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N e S549R (também conhecidas como mutações de regulação). Também é utilizado no tratamento da fibrose cística em doentes com idade igual ou superior a 18 anos que têm a mutação R117H no gene CFTR.

Ivacaftor só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da fibrose cística e a sua prescrição deve ser limitada a doentes nos quais tenha sido confirmada a presença de uma das dez mutações acima referidas através de testes genéticos.

Segurança:

As reações adversas graves em doentes que receberam ivacaftor incluíram dor abdominal e elevações das transaminases.

As reações adversas mais frequentemente apresentadas nos principais estudos em doentes com FC que receberam ivacaftor e que ocorreram com uma incidência de pelo menos 3% - 9% superior à do braço com placebo foram cefaleias (23,9%), dor orofaríngea (22,0%), infeção nas vias respiratórias superiores (22,0%), congestão nasal (20,2%), dor abdominal (15,6%), nasofaringite (14,7%), diarreia (12,8%), tonturas (9,2%) e erupção cutânea (12,8%). Ocorreram elevações das transaminases em 12,8% dos doentes tratados com ivacaftor versus 11,5% dos doentes tratados com placebo.

Segurança a longo prazo:

Quanto aos eventos adversos a longo prazo, Mckone 2014(20)(que envolveu os pacientes de Ramsey 2011 e Davies 2013)(21,22), demonstrou que 38 indivíduos (20%) apresentaram um evento adverso grave durante as primeiras 48 semanas e 44 (23%) durante as 48 semanas seguintes. Dois adultos (1%) e uma criança (<1%) interromperam por causa de eventos adversos; porém a maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados em intensidade e resolvidos durante o período do estudo. Durante cada um dos três períodos de tempo de 48 semanas (48 dos estudos originais em Ramsey 2011 e Davies 2013 e os dois períodos subsequentes de 48 semanas em Mckone 2014), os eventos adversos mais comuns foram exacerbações pulmonares, tosse, infecção das vias respiratórias superiores, dor de cabeça, dor orofaríngea e congestão nasal. A frequência de ocorrência destes eventos adversos foram geralmente estáveis com a continuação do tratamento ou reduzidos com o tempo, em comparação com o período de placebo através de todos os períodos de observação; poucos pacientes usando ivacaftor descontinuaram o estudo como resultado de um de um evento adverso mais grave.

REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO

Ivacaftor não possui registro no Brasil para o tratamento de FC. Foi aprovado nos Estados Unidos em 31 de janeiro de 2012 e na União Europeia, em 23 de Julho de 2012 para uso em pacientes com FC em idade ≥ 6 anos, que têm pelo menos uma cópia da mutação G551D. Seu uso foi estendido posteriormente para outras mutações de regulação (classe III): G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, ou S549R em pacientes com idade $\geq a 2$ anos e para a mutação R117H (classe IV) para pacientes com em idade ≥ 18 anos nos EUA e Europa em 2014 e 2015.(23,24) O preço anual previsto nos Estados Unidos está em torno de US\$ 340.000 por cada paciente tratado.(25) No Canadá, ivacaftor foi aprovado inicialmente em novembro de 2012 e posteriormente teve indicação estendida para estas mesmas mutações acima mencionadas, com adição para G970R.

Ivacaftor também está aprovado na Austrália, Nova Zelândia e Suíça, para uso em pacientes com idade ≥ 6 anos que têm pelo menos uma cópia da mutação G551D no gene CFTR.

ESTUDOS CLÍNICOS

Ivacaftor foi comparado com um placebo em dois estudos principais de fase III que incluíram 219 doentes com fibrose cística que tinham a mutação G551D. Um dos estudos foi realizado em pacientes com mais de 12 anos, enquanto o outro incluiu pacientes com idades entre os seis e os 12 anos.(21,22) Um terceiro estudo investigou a eficácia do medicamento em pacientes com FC provocada por várias mutações que não a G551D. Este estudo incluiu 39 doentes com mais de 6 anos. Um quarto estudo (com 69 pacientes com idade igual ou superior a 6 anos) investigou a eficácia de Ivacaftor em indivíduos com fibrose cística que tinham a mutação R117H. O principal parâmetro de eficácia em todos os estudos baseou-se na melhoria do volume previsto de expiração forçada no primeiro segundo (VEF1%) ajustado em função da idade, altura e sexo dos doentes. O VEF1% é a quantidade máxima de ar que uma pessoa é capaz de expirar num segundo, funcionando como uma medição da função pulmonar.

Além destes também foram realizados dois estudos de fase II: em 2010 (com 39 pacientes com a mutação G551D maiores de 18 anos) e o outro em 2011 (com 140 pacientes em idade ≥ 12 anos, e homocigotos para a mutação $\Delta F508$).

Os principais achados dos estudos clínicos com Ivacaftor encontram-se descritos no quadro 1.

Quadro 1 – Resumos dos principais estudos clínicos

	Accurso 2010 NCT00457821	Flume 2012 NCT00953706	Ramsey 2011 STRIVE NCT00909532	Davies 2013 ENVISION NCT00909727	Moss, 2015 KONDUCT NCT01614457	Boeck 2014 KONNECT NCT01614470
Patrocinador	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Vertex Pharmaceuticals Incorporated.
Tipo de Estudo	Ensaio Clínico Randomizado Controlado por placebo Fase II	Ensaio Clínico Randomizado Controlado por placebo Fase II	Ensaio Clínico Randomizado Duplo cego controlado por placebo Fase III	Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego Controlado por Placebo Fase III	Ensaio clínico randomizado Duplo- cego controlado por placebo, fase III,	Estudo Clínico Randomizado duplo- cego cruzado
Participantes	39 participantes com FC e pelo menos uma mutação CFTR G551D, ≥ 18 anos	140 pacientes com FC cl clinicamente estáveis com idade ≥ 12 anos, e homozigotos para a mutação ΔF508	161 participantes com idades ≥ 12 anos e pelo menos uma mutação G551D;	52 indivíduos entre 6 e 11 anos e pelo menos uma mutação G551D	69 pacientes ≥ 6 anos com a mutação Arg117His-CFTR	39 pacientes ≥6 anos de idade com pelo menos uma das seguintes mutações: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D
Tempo de Segmento	28 dias	16 semanas	48 semanas	48 semanas	24 semanas	8 semanas

	Accurso 2010 NCT00457821	Flume 2012 NCT00953706	Ramsey 2011 STRIVE NCT00909532	Davies 2013 ENVISION NCT00909727	Moss, 2015 KONDUCT NCT01614457	Boeck 2014 KONNECT NCT01614470
Principais Resultados	<p>-VEF1 (% Previsto) IC 95%: Diferença absoluta entre os tratamentos</p> <p>8,7% (2,3% - 31,3%); $p = 0,008$</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95%: Diferença entre os tratamentos</p> <p>-59,5 mmol / L (-66,0 para -19,0); $p = 0,02$</p> <p>-Qualidade de vida relacionado a saúde usando o CFQ-R: domínio respiratório: diferença de tratamento</p> <p>Não houve alteração significativa</p> <p>-Peso(Kg): diferença entre tratamentos: NR</p>	<p>-VEF1 (% Previsto) IC 95%: Diferença absoluta entre os tratamentos</p> <p>1,7% ($p = 0,15$).</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95%: Diferença entre os tratamentos</p> <p>-2,9 mmol / L $p = 0,04$</p> <p>-Qualidade de vida relacionado a saúde usando o CFQ-R: domínio respiratório: diferença de tratamento</p> <p>Não houve diferenças significativas</p> <p>-Peso(Kg): diferença entre tratamentos: Não houve diferença entre os grupos</p>	<p>-VEF1 (% Previsto) IC 95%: Diferença absoluta entre os tratamentos</p> <p>10,5% (8,5% - 12,5%)</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95%: Diferença entre os tratamentos</p> <p>-48,1 mmol/L $p < 0,001$</p> <p>-Qualidade de vida relacionado a saúde usando o CFQ-R: domínio respiratório: diferença de tratamento</p> <p>8,6 pontos; $p < 0,001$</p> <p>-Peso(Kg): diferença entre tratamentos: 2,7 Kg ($p < 0,001$).</p>	<p>-VEF1 (% Previsto) IC 95%: Diferença absoluta entre os tratamentos</p> <p>10,0% (4,5% - 15,5%)</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95%: Diferença entre os tratamentos</p> <p>-53,5mmol/L $p < 0,001$</p> <p>-Qualidade de vida relacionado a saúde usando o CFQ-R: domínio respiratório: diferença de tratamento</p> <p>Não houve alteração significativa.</p> <p>-Peso(Kg): diferença entre tratamentos: 2,8 kg ($p = 0,001$)</p>	<p>-VEF1 (% Previsto) IC 95%: Diferença absoluta entre os tratamentos</p> <p>2,1% (-1,13 - 5,35) $p = 0,20$.</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95%: Diferença entre os tratamentos</p> <p>-24,0mmol/L, (-28,01- -19,93) $p < 0,0001$</p> <p>-Qualidade de vida relacionado a saúde usando o CFQ-R: domínio respiratório: diferença de tratamento</p> <p>8,4 pontos (2,17-14,61; $p = 0,009$)</p> <p>-Peso(Kg): diferença entre tratamentos: NR</p>	<p>-VEF1 (% Previsto) IC 95%: Diferença absoluta entre os tratamentos</p> <p>10,7%(7,3 - 14,1) $p < 0,0001$</p> <p>-Nível de cloro no suor IC 95%: Diferença entre os tratamentos</p> <p>-49,2 mmol/L: (-57,0- -41,4; $p < 0,0001$).</p> <p>-Qualidade de vida relacionado a saúde usando o CFQ-R: domínio respiratório: diferença de tratamento</p> <p>9,6 pontos (4,5 - 14,7) $p = 0,0004$.</p> <p>IMC: diferença entre tratamentos: IC 95% 0,7 kg / m² (0,34 - 0,99) $P < 0,0001$</p>

	Accurso 2010 NCT00457821	Flume 2012 NCT00953706	Ramsey 2011 STRIVE NCT00909532	Davies 2013 ENVISION NCT00909727	Moss, 2015 KONDUCT NCT01614457	Boeck 2014 KONNECT NCT01614470
Segurança e perfil de eventos adversos	Similar entre os dois grupos; os eventos mais frequentes foram febre (em quatro indivíduos no grupo Ivacaftor); tosse (em três indivíduos no grupo placebo) e náuseas, dor, e rinorreia (em cada três indivíduos no grupo Ivacaftor)	Similar entre os dois grupos	<p>-Exacerbação Pulmonar: Placebo:33% Ivacaftor:13%</p> <p>-Qualquer evento adverso: Placebo:100% Ivacaftor:99%</p> <p>-Evento adverso grave: Placebo:42% Ivacaftor: 24%</p> <p>-Evento adverso levando a interrupção do medicamento: Placebo:6% Ivacaftor:13%</p> <p>-Evento adverso levando a interrupção permanente do medicamento (descontinuação) Placebo:5% Ivacaftor: 1%</p>	<p>-Exacerbação Pulmonar: Sem diferença estatística</p> <p>-Qualquer evento adverso Placebo:96,2% Ivacaftor: 100%</p> <p>-Evento adverso grave Placebo:23,1% Ivacaftor:19,2%</p> <p>-Evento adverso levando a interrupção do medicamento: Placebo:11,5% Ivacaftor 3,8%</p> <p>Evento adverso levando à interrupção permanente do medicamento: -Placebo:3,8% Ivacaftor: 0%</p>	<p>-Exacerbações pulmonares: Placebo: 13 eventos Ivacaftor: 11 eventos</p> <p>Qualquer evento adverso -Placebo:35 eventos -Ivacaftor:32 eventos</p> <p>-Evento adverso grave Placebo:6 Ivacaftor: 4</p> <p>Número de exacerbações pulmonares que necessitam de hospitalização: Placebo:07 Ivacaftor: 02</p> <p>-Nº de exacerbações pulmonares precisando de antibioticoterapia endovenosa Placebo: 8 eventos Ivacaftor: 2 eventos</p>	<p>Exacerbações pulmonares: Placebo: 29,7% Ivacaftor: 23,7%</p> <p>Qualquer evento adverso: Placebo: 83.8% Ivacaftor 73,7%</p> <p>Eventos adversos grave: Placebo:18,9% Ivacaftor:10.5%</p> <p>Evento adverso levando a interrupção do medicamento: Placebo: 0 Ivacaftor: 0</p> <p>Tosse: Placebo:18,9% Ivacaftor:15,8%</p>

	Accurso 2010 NCT00457821	Flume 2012 NCT00953706	Ramsey 2011 STRIVE NCT00909532	Davies 2013 ENVISION NCT00909727	Moss, 2015 KONDUCT NCT01614457	Boeck 2014 KONNECT NCT01614470
			-Hemoptise: Placebo:5% Ivacaftor:1%		Tosse: Placebo:9 Ivacaftor:10 Congestão Nasal: Placebo:2 Ivacaftor:5 Dor Orofaringea: Placebo:2 Ivacaftor:5	

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

ESTUDOS EM ANDAMENTO

Segundo o Clinical Trials, estão registrados especificamente para o Ivacaftor, cinco estudos em recrutamento, sendo que dois para avaliar eficácia (NCT02445053, NCT02311140) e três para avaliar segurança e eficácia (NCT02742519, NCT02725567, NCT02724527).

Painel da Tecnologia – Adaptado da Matriz SWOT – Cortellis

Quadro 2 - Panorama da tecnologia

FORÇAS	FRAQUEZAS
<p>-Não apresenta gosto específico ou odor associado ao fármaco</p> <p>-Pode ser usado por via oral: duas vezes ao dia</p> <p>-Apresenta melhoras, com significância estatística, em desfechos como: VEF1%, concentração de cloreto no suor, peso, qualidade de vida relacionada a saúde (Componente Respiratório)</p> <p>-Destinada a uma doença rara em que os portadores geralmente morrem em idades precoces devido à distúrbios pulmonares</p> <p>-Compreende uma das poucas terapias inovadoras para a doença que trata a causa subjacente</p> <p>- O medicamento já foi aprovado nos EUA, União Europeia, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e Suíça</p>	<p>-O uso de ivacaftor foi avaliado apenas em crianças com idade acima de 6 anos; seu efeito potencial em crianças com idade menor que esta não foi pesquisada por ensaio clínico randomizado e apenas considerou as mutações G551D e S549N.</p> <p>-O desfecho principal avaliado (VEF1%) é um desfecho substituto. O objetivo do tratamento deve ser avaliado por desfechos centrados no paciente.</p> <p>-É necessário método de genotipagem exato e validado antes de se iniciar o tratamento.</p> <p>- Falta evidência clínica convincente em ECR sobre desfechos clínicos definitivos como mortalidade, exacerbações pulmonares e qualidade de vida</p> <p>-Voltada para mutações que afetam cerca de 5% da população mundial; no Brasil não alcançam a 1%.</p> <p>-Sem indicação para a principal mutação CFTR, ΔF508</p> <p>-Estudos em pequeno número e com reduzido tamanho amostral com potencial viés de publicação;</p> <p>-Os participantes dos estudos eram em geral com pacientes mais “saudáveis” (VEF1 40%-100% previsto).</p> <p>- Todos os estudos patrocinados pela empresa fabricante.</p>

CONCLUSÕES:

Ivacaftor demonstrou melhorar a função pulmonar em pacientes com idade igual ou superior a seis anos que tinham uma das dez mutações de regulação no gene CFTR, assim como em doentes com idade igual ou superior a 18 anos que tinham a mutação R117H.

Os dados sobre a eficácia de Ivacaftor em crianças com idades entre 2 e 5 anos que têm a mutação G551D ou a mutação S549N são devido a um estudo não randomizado. Foi também demonstrado que o medicamento possui um perfil de segurança aceitável, no entanto os dados existentes sobre os efeitos do medicamento a longo prazo são limitados.

Não há nenhuma evidência atual para apoiar a utilização isolada de ivacaftor em pacientes portadores da mutação $\Delta F508b$ (a mais comum das mutações).

Não foi demonstrado benefício do ponto de vista de desfechos clínicos relevantes como mortalidade, qualidade de vida (para outros domínios que não seja o respiratório), exacerbações pulmonares.

BIBLIOGRAFIA: (MHT)

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos>. Acessado em 20/09/2016
2. The National Center for Biotechnology Information. 2015. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acessado em 12/11/2015
3. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde 2015. Disponível em <http://lilacs.bvsalud.org/>. Acessado em 12/11/2015
4. Centre for Reviews and Dissemination. 2015. Disponível em <https://www.york.ac.uk/crd/>. Acessado em 13/11/2015.
5. National Institute for Health and Care Excellence. 2015. Disponível em <https://www.nice.org.uk/>. Acessado em 13/11/2015
6. National Guideline Clearinghouse. 2015. Disponível em <https://www.guideline.gov/>. Acessado em 15/11/15
7. U.S. National Institutes of Health 2016. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/>. Disponível em 15/11/2015
8. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
9. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78 Suppl 2:S171-86.
10. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22.
11. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. In: Saúde Md, editor. Brasil: Ministério da Saúde; 2014.
12. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575-606.
13. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat*. 1997;10(2):135-54.
14. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
15. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-63.
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.

17. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18(18):1-106.
18. Pancreática PCeDTFC-I. Portaria SAS/MS no 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10). 2010.
19. Portaria SAS/MS no 224 ddmdRe. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares. 2010.
20. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):902-10.
21. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
22. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1219-25.
23. FDA. Food and Drugs Administration, Kalydeco (ivacaftor) tablets: US prescribing information. 2012. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs>. Acessado em 02/10/2015.
24. Agency EM. Kalydeco 150 mg film-coated tablets: summary of product characteristics. 2013. Disponível em <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27586>. Acessado em 12/10/2015.
25. Vertex Pharmaceuticals Worldwide. 2016 Disponível em: <http://www.vrtx.com/vermont-prescribers-information-kalydeco>. Acessado em: 02/10/2015.

ANEXOS

ANEXO A: AVALIAÇÃO AMSTAR PARA PENNY 2014.

- 1. Foi fornecido um projeto “a priori”?** Sim: pag 97-103
 Os critérios de inclusão e a pergunta da pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão Não
 Não sei dizer
 Não aplicável
- 2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados?** Sim: pag 06
 Não
 Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias Não sei dizer
 Não aplicável
- 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?** Sim: pags 69-74
 Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MESH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados Não
 Não sei dizer
 Não aplicável
- 4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?** Sim: pag 71
 Não
 Os autores devem declarar que procuraram por relatos independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatos (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, idioma etc Não sei dizer
 Não aplicável
- 5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?** Sim: pag 85-89
 Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos Não
 Não sei dizer
 Não aplicável
- 6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas?** Sim: pag 85-88
 Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados sócio-econômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças Não
 Não sei dizer
 Não aplicável
- 7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?** Sim: pag 83
 Não

Devem ser fornecidos métodos “a priori” de avaliação (por exemplo, Não sei dizer para estudos de eficácia, caso o[s] autor[es] opte[m] por incluir Não aplicável apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma

Sim:

adequada na formulação das conclusões?

Não

O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão Não sei dizer ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente Não aplicável informados na formulação de recomendações

9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos

Sim

adequados?

Não

Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir Não sei dizer que os estudos podiam ser combinados e para avaliar a sua Não aplicável: pag 100 homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I²). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?

Sim

Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação Não de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros Não sei dizer exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de Não aplicável: pag 07 regressão Egger)

11. O conflito de interesses foi informado?

Sim: pag i

Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto Não

na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos

Não sei dizer

Não aplicável

ANEXO B: AVALIAÇÃO AMSTAR PARA PATEL 2015

1. Foi fornecido um projeto “a priori”?

Os critérios de inclusão e a pergunta da pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão

- Sim:
 Não
 Não sei dizer
 Não aplicável

2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados?

Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias

- Sim: pag 6
 Não

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?

Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MESH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados

- Sim: pag 6
 Não
 Não sei dizer
 Não aplicável

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?

Os autores devem declarar que procuraram por relatos independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatos (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, idioma etc

- Sim: pag 6
 Não
 Não sei dizer
 Não aplicável

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?

Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos

- Sim: pags 30-43
 Não
 Não sei dizer
 Não aplicável

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas?

Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados sócio-econômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças

- Sim: pags 30-42
 Não
 Não sei dizer
 Não aplicável

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Sim: pags 11-14
 Não

Devem ser fornecidos métodos “a priori” de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o[s] autor[es] opte[m] por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos Não sei dizer Não aplicável

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? Sim: pags 20-21
 Não

O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de recomendações Não sei dizer Não aplicável

9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados? Sim

Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I^2). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?) Não Não sei dizer Não aplicável

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Sim:

Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger). Não Não sei dizer Não aplicável

11. O conflito de interesses foi informado? Sim: pag 97

Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos Não Não sei dizer Não aplicável