

# Lumacaftor/Ivacaftor en fibrosis quística

DOCUMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Nro.208

---

## PROGRAMA DE ASISTENCIA TÉCNICA

CONVENIO ENTRE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A. Y EL  
INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP)

---

Junio 2017  
Documento técnico



PROGRAMA de  
EFECTIVIDAD  
CLÍNICA  
Maestría de la  
Universidad de Buenos Aires



IECS  
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLÍNICA Y SANITARIA

## Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Prof. Dr. Andrés Pichon-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dr. Roberto Klappenbach

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

*Esta evaluación fue realizada por Docentes e Investigadores de la Maestría en Efectividad Clínica y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el contexto del Programa de Asistencia Técnica incluido en el Convenio Específico entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Maestría en Efectividad Clínica) y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).*

## LUMACAFITOR/IVACAFITOR EN FIBROSIS QUÍSTICA

### CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad sobre el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes de 12 años o mayores con fibrosis quística por mutación homocigota Phe508del y afección pulmonar moderada o leve, muestra una mejoría considerable en el número de exacerbaciones y una mejoría leve en el porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub>, y en los síntomas respiratorios a las 24 semanas. Se desconoce si estos beneficios se mantienen a largo plazo. Existe incertidumbre en la incidencia de eventos adversos relacionados al medicamento debido a discordancia entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales.

Evidencia de moderada calidad sobre el uso de lumacaftor/ivacaftor en niños de 6 a 11 años con fibrosis quística por mutación homocigota Phe508del y afección pulmonar leve, muestra una mejoría leve a las 24 semanas en el porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub> y en el índice de aclaramiento pulmonar, pero no en el número de exacerbaciones ni en los síntomas respiratorios.

Las guías de práctica clínica no mencionan este medicamento, aunque la mayoría no están actualizadas. No existe consenso sobre la cobertura de este medicamento en los países de altos ingresos, aquellos financiadores que no brindan cobertura mencionan que no cumple criterios de costo-efectividad. En general en los sistemas de salud de Latinoamérica no es cubierto o no se menciona.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por la mutación de la proteína reguladora de conductancia de transmembrana de fibrosis quística (CFTR, su sigla del inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Al ser una enfermedad autosómica recesiva es necesaria la mutación en ambas copias del gen CFTR para su desarrollo (homocigota). La mutación más frecuente tanto a nivel mundial como en Argentina es la Phe508del (presente en el 57% de los pacientes), aunque existen más de 1.800 mutaciones identificadas. La incidencia calculada es de aproximadamente 1 por cada 2.000 a 3.000 recién nacidos en Europa y 1 de cada 3.500 nacimientos en EE.-UU. En Argentina la incidencia se estima en 1 cada 7.213 recién nacidos, por lo cual es catalogada como enfermedad poco frecuente.<sup>1,2</sup>

La proteína CFTR es un canal transmembrana que regula el transporte del cloro de la células epiteliales, y por lo tanto las secreciones, del aparato respiratorio, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y sistema genitourinario. La afección respiratoria es la principal causa de morbilidad y mortalidad, y el marcador pronóstico más importante de la enfermedad. Se produce por aumento de la viscosidad de las secreciones y su ineficiente depuración mucociliar, lo que conduce a la tríada característica de obstrucción bronquial, inflamación e infección. La enfermedad progresa a un daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte.

Actualmente no se dispone de un tratamiento curativo y el objetivo de la terapia respiratoria es el de disminuir las exacerbaciones y el daño pulmonar irreversible (medido con el cambio absoluto del porcentaje predicho del VEF<sub>1</sub> [ppVEF<sub>1</sub>]) y mejorar la calidad de vida (habitualmente la misma es medida mediante el Cuestionario de Fibrosis Quística Revisado [CFQ-R], tanto en su valor total como del dominio respiratorio). El cambio mínimo clínicamente significativo en el dominio respiratorio del CFQ-R fue calculado en 4 puntos.<sup>3</sup> Aunque no existe consenso sobre el tratamiento estándar, se recomiendan la siguientes medidas terapéuticas: broncodilatadores, ADNasa recombinante humana (alfa-dornasa), solución salina hipertónica, kinesioterapia respiratoria, antibióticos aerosolizados y corticoides inhalados.<sup>1</sup>

## 2. LA TECNOLOGÍA

Lumacaftor e ivacaftor se presentan en combinación a dosis fijas en el producto llamado orkambi®. El lumacaftor mejora el transporte de la proteína CFTR anómala

hasta la membrana celular y el ivacaftor facilita su función incrementando la apertura del canal. El efecto combinado de ambos produciría un incremento de la cantidad y funcionalidad de la proteína CFTR en la superficie celular, traduciéndose en un aumento del transporte de cloro.

La Administración de Drogas y Medicamentos estadounidense (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) han autorizado en 2015 su uso para el tratamiento de pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de FQ que son homocigotos para la mutación Phe508del del gen CFTR. La dosis recomendada es de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg (dos comprimidos de orkambi®) cada 12 hs.<sup>4,5</sup> En Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) no lo ha autorizado y su uso es a través de la importación como medicamento de uso compasivo.

### **3. OBJETIVO**

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de del uso de lumacaftor/ivacaftor en fibrosis quística.

### **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Lumacaftor, ivacaftor drug combination[Supplementary Concept] OR Orkambi[tiab] OR (Ivacaftor\*[tiab] AND Lumacaftor[tiab])) AND (Cystic Fibrosis[Mesh] OR Cystic Fibrosis[tiab] OR Mucoviscidosis[tiab] OR Fibrocystic[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Se realizó un esfuerzo adicional para identificar aquellos estudios que priorizaran la inclusión de pacientes mayores de 65 años.

## 5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron tres ECAs, dos estudios observacionales, cuatro GPC, dos ETS, y nueve informes de políticas de cobertura sobre lumacaftor/ivacaftor en fibrosis quística

### ***Eficacia y seguridad***

#### Pacientes adultos

Wainwright y cols. publicaron en 2015 el resultado de dos ensayos clínicos (estudios TRAFFIC y TRANSPORT) que evaluaron la eficacia de dos esquemas de lumacaftor/ivacaftor en pacientes mayores de 12 años con FQ homocigotos para la mutación Phe508del.<sup>6</sup> Incluyeron 1108 con VEF<sub>1</sub> mayor al 40% (media de 61%) que se encontraban bajo tratamiento con broncodilatadores, alfa-dornasa y/o antibióticos inhalados. Los mismos fueron aleatorizados a recibir lumacaftor/ivacaftor 400/125 mg, lumacaftor/ivacaftor 600/125 mg o placebo durante 24 semanas. Los pacientes mostraron un cambio absoluto del ppVEF<sub>1</sub> a las 24 semanas de -0,32% con placebo, +2,5% con lumacaftor/ivacaftor 400/125 mg y +3,0% con lumacaftor/ivacaftor 600/125 mg (diferencia contra placebo para ambas ramas  $p < 0,001$ ). También se objetivó una disminución en la tasa de exacerbaciones a las 48 semanas: placebo de 1,14, lumacaftor/ivacaftor 400/125 mg 0,70 (RR versus placebo: 0,61; IC95%: 0,49 a 0,76;  $p < 0,001$ ) y lumacaftor/ivacaftor 600/125 mg 0,8 (RR versus placebo: 0,7; IC95: 0,56 a 0,87;  $p < 0,001$ ). El cambio absoluto en el dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida CFQ-R fue 1,9 con placebo, 4,1 con lumacaftor/ivacaftor 400/125 mg (versus placebo  $p < 0,01$ ) y 4,9 con lumacaftor/ivacaftor 600/125 mg (versus placebo  $p = 0,05$ ). No se midió el CFQ-R global y no reportaron los resultados del cuestionario de calidad de vida EuroQol (EQ-5D-3L) que se había pre-especificado en el protocolo.<sup>7,8</sup> El porcentaje de discontinuación de la droga por eventos adversos (EA) fue similar entre los grupos (4,2% en grupo intervención y 2,7% en grupo placebo).

Konstan y cols. publicaron en 2016 el estudio de extensión de los ensayos clínicos citados previamente (estudio PROGRESS), donde se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento a 72 y 96 semanas.<sup>9</sup> Los pacientes del grupo intervención de los estudios previos siguieron con el mismo esquema, mientras que los del grupo placebo fueron aleatorizados a recibir lumacaftor/ivacaftor 400/125 mg o 600/125 mg, ambas cada 12 hs. El ppVEF<sub>1</sub> declinó con el tiempo y el cambio absoluto en comparación con el medido al inicio del tratamiento, fue no significativo a las 72 semanas (0,5; IC 95%: -0,4 a 1,5;  $p = 0,3$ ) y 96 semanas (0,5; -0,7 a 1,6;  $p = 0,4$ ). El 2% discontinuó la droga por EA respiratorios asociados a la droga.

Rowe y cols. publicaron en 2017 un ECA en la que incluyeron 119 pacientes  $\geq 18$  años con FQ *heterocigotos* para la mutación Phe508del con ppVEF<sub>1</sub> entre 40-90%.<sup>10</sup> Aleatorizaron a los pacientes a recibir lumacaftor/ivacaftor 400/250 mg cada 12 hs o placebo por 56 días. No hubo diferencias en el cambio absoluto del ppVEF<sub>1</sub> (tratamiento -0,6 versus placebo -1,2; p=0,6). Los síntomas pulmonares según el CFQ-R mejoraron 5,7 puntos con lumacaftor/ivacaftor y empeoraron -0,8 puntos con placebo (p<0,01). Mayor cantidad de pacientes en la rama tratamiento experimentaron respiración anormal (lumacaftor/ivacaftor 27,4% versus placebo 14,3%) y disnea (lumacaftor/ivacaftor 14,5% versus placebo 6,3%). Cuatro pacientes (6,5%) del grupo intervención discontinuaron el tratamiento por EA en comparación con ninguno del grupo placebo.

Dos estudios observacionales post-comercialización publicados en 2017 objetivaron una tasa de EA mayor a la publicada en los ensayos clínicos. Jennings y col. (n=116) observaron un 39,7% de EA relacionados al medicamento, en su mayoría respiratorios (82,2%) y gastrointestinales (23,9%), con una tasa de discontinuación del tratamiento del 17,2% debido a EA asociados a la droga.<sup>11</sup> Hubert y col. (n=53) encontraron un 64% de EA relacionados a lumacaftor/ivacaftor y una tasa de discontinuación del 30%.<sup>12</sup>

### Pacientes pediátricos

Ratjen y col. publicaron en 2017 un ECA donde aleatorizaron 104 pacientes entre 6 y 11 años con FQ Phe508del homocigota y ppVEF<sub>1</sub>  $\geq 70$  a recibir lumacaftor/ivacaftor 200/250 mg cada 12 hs o placebo durante 24 semanas.<sup>13</sup> El cambio absoluto de ppVEF<sub>1</sub> a las 24 semanas fue +1,1 en el grupo tratamiento y -1,3 en el grupo placebo (diferencia 2,4; IC 95%: 0,4 a 4,4; p=0,018). No hubo diferencia en el número de pacientes con exacerbaciones pulmonares (lumacaftor/ivacaftor 19% versus placebo 18%) ni en el cambio absoluto del cuestionario CFQ-R en su dominio respiratorio (lumacaftor/ivacaftor +5,5 versus placebo +3,0; p=0,06). Se encontró mejoría con el tratamiento en el cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar (menor índice indica una ventilación más homogénea; lumacaftor/ivacaftor -1,0 versus placebo +0,1; p<0,001) y en la concentración de cloro del sudor (lumacaftor/ivacaftor -20 versus placebo +0,8; p<0,001). Los EA fueron similares entre los grupos y solo un paciente en el grupo intervención tuvo que suspender el tratamiento por respiración anormal.

### ***Evaluaciones de tecnologías sanitarias***

La Agencia Canadiense de Tecnología Sanitaria (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2016 una ETS sobre

lumacaftor/ivacaftor, no recomendando su reembolso por el sistema de salud.<sup>14</sup> Las razones de la recomendación fueron que la leve mejoría asociada con el medicamento es de un significado clínico incierto. Además, la evaluación de costo-efectividad realizada por la agencia estimó un costo incremental por año de vida ajustado por calidad ganado de 4.773.615 dólares, y que se requeriría una reducción del 90% del precio del medicamento para un costo incremental de 444.486 dólares, valor que se aproxima al de otras drogas de enfermedades raras.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia de Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) publicó en 2016 una ETS no recomendando la inclusión de lumacaftor/ivacaftor al sistema de salud.<sup>15</sup> Fundamentó esta recomendación debido a no ser costo-efectiva (costo incremental por año de vida ajustado por calidad ganado £349.000).

### **Guías de práctica clínica**

La GPC de la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al SUS de Brasil (CONITEC, su sigla del portugués *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) de 2017 sobre el manejo de la afección pulmonar en fibrosis quística no menciona al lumacaftor/ivacaftor entre las opciones terapéuticas.<sup>16</sup> Las GPC de la Fundación Estadounidense de Fibrosis Quística (CFF, su sigla del inglés *Cystic Fibrosis Foundation*) de 2013<sup>17</sup>, de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (ECFS, su sigla del inglés *European Cystic Fibrosis Society*) de 2014<sup>18</sup> y del Comité Nacional de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría de 2014<sup>1</sup> no mencionan el uso de lumacaftor/ivacaftor, aunque la fecha de publicación de las mismas es anterior a la autorización por parte de las principales agencias reguladoras internacionales.

### **Políticas de cobertura**

Las políticas de cobertura de financiadores estadounidenses privados (Aetna<sup>19</sup> y Cigna<sup>20</sup>) y públicos (BlueCross BlueShield<sup>21</sup>) cubren el uso de lumacaftor/ivacaftor, así como también los sistemas de salud Alemán<sup>22</sup> y Francés.<sup>23</sup> Los sistemas de salud de Inglaterra<sup>15</sup>, Escocia<sup>24</sup> y Canadá<sup>14</sup> no lo cubren por no ser costo-efectivo.

No se encontraron políticas de cobertura de Latinoamérica.

### **Costos**

Al no comercializarse en el país no existe un precio local del medicamento. El costo anual del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor varía entre US\$ 966.830 (dólares estadounidenses) según un listado de precios de Norteamérica<sup>25</sup> y US\$ 223.440



según una evaluación de IQWiG<sup>26</sup>, equivalentes a ARS 16.097.719,5 y ARS 3.720.276 (pesos argentinos al 27 de junio de 2017), respectivamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. *Actualización*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2014: <http://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf>. Accessed June 06, 2017.
2. Ministerio de Salud de Argentina. Programa nacional de enfermedades poco frecuentes y anomalías congénitas. *Resolución 2329/2014*. Buenos Aires 2014: <http://www.msal.gov.ar/congenitas/resolucion-ley/>. Accessed June 06, 2017.
3. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. *Chest*. 2009;135(6):1610-1618.
4. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new treatment for cystic fibrosis. Silver Spring 2015: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm453565.htm>. Accessed June 06, 2017.
5. European Medicine Agency (EMA). Orkambi. London 2015: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003954/WC500194120.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003954/WC500194120.pdf). Accessed June 10, 2017.
6. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):220-231.
7. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (TRAFFIC). NCT01807923. NL: ClinicalTrial.gov; 2015: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01807923>. Accessed June 10, 2017.
8. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (TRANSPORT). NCT01807949. NL: ClinicalTrial.gov; 2016: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01807923>. Accessed June 10, 2017.
9. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2017;5(2):107-118.
10. Rowe SM, McColley SA, Rietschel E, et al. Lumacaftor/Ivacaftor Treatment of Patients with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(2):213-219.
11. Jennings MT, Dezube R, Paranjape S, et al. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017.
12. Hubert D, Chiron R, Camara B, et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2017;16(3):388-391.
13. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2017.

14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). LUMACAFTOR / IVACAFTOR. Ottawa2016: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0471\\_complete\\_Orkambi-Oct-28-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0471_complete_Orkambi-Oct-28-16.pdf). Accessed June 10, 2017.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. *Technology appraisal guidance* 398. London2016: [www.nice.org.uk/guidance/ta398](http://www.nice.org.uk/guidance/ta398). Accessed June10, 2017.
16. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística: Manifestações Pulmonares. Brasília: Ministério da Saúde; 2017: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio\\_PCDT\\_Fibros\\_eCistica\\_ManifestacoesPulmonares\\_Recomendacao.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDT_Fibros_eCistica_ManifestacoesPulmonares_Recomendacao.pdf). Accessed June 25, 2017.
17. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(7):680-689.
18. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
19. Aetna. Cystic Fibrosis. Hartford2017: [http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MISC/cystic\\_fibrosis.html](http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MISC/cystic_fibrosis.html). Accessed June 10, 2017.
20. Cigna. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®). NL2016: [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph\\_12\\_07\\_coveragepositioncriteria\\_kalydeco.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_12_07_coveragepositioncriteria_kalydeco.pdf). Accessed June 10, 2017.
21. BlueCross Blue Shield of Arizona. ORKAMBI™ (lumacaftor/ivacaftor) oral tablet. Phoenix2016: <https://www.azblue.com/~media/azblue/files/pharmacy-forms-mastery-directory/all-other/pharmacy-coverage-guidelines/orkambi.pdf>. Accessed June 10, 2017.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Lumacaftor/Ivacaftor. Berlin2016: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-204\\_BAnz.pdf?](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf?) Accessed June 10, 2017.
23. Haute Autorité de Santé. ORKAMBI. NL2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/orkambi\\_summary\\_ct14927.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/orkambi_summary_ct14927.pdf). Accessed June 10, 2017.
24. Scottish Medicines Consortium (SMC). Lumacaftor 200mg, ivacaftor 125mg film-coated tablet (Orkambi®). Glasgow2016: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lumacaftor-ivacaftor\\_Orkambi\\_FINAL\\_April\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lumacaftor-ivacaftor_Orkambi_FINAL_April_2016_for_website.pdf). Accessed June 10, 2017.
25. PharmacyChecker.com. Orkambi 125/200 mg Prices. New York: <https://www.pharmacychecker.com/brand/price-comparison/orkambi/125&252200+mg/>. Accessed June 10, 2017.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor / Ivacaftor. Köln2016: [https://www.iqwig.de/download/G15-14\\_Lumacaftor-ivacaftor\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf). Accessed June 27, 2017.