

DOSSIÊ PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA DA SAÚDE

PREPARADO PARA O MINISTÉRIO DA SAÚDE - CONITEC

Parecer Técnico Científico: SYMDEKO® (tezacaftor-ivacaftor) para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais com mutação F508del do gene CFTR em homozigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T

Julho, 2021

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE QUADROS E TABELAS	8
RESUMO EXECUTIVO	13
1. CONTEXTO	16
1.1 Objetivo do Parecer	16
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	16
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	17
2.1 Caracterização da doença	17
2.2 Diagnóstico da fibrose cística	22
2.3 Aspectos Epidemiológicos	24
2.4 Tratamento da fibrose cística	26
2.4.1 Cystic Fibrosis Foundation	27
2.4.2 Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas: Fibrose cística	28
2.4.3 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)	29
2.5 Necessidades médicas não atendidas	29
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA - INFORMAÇÕES SOBRE SYMDEKO® 31	
3.1 Características do medicamento	31
3.2 Indicação	31
3.3 Posologia	31
3.4 Preço do Medicamento	31
3.5 Aprovações regulatórias no cenário internacional	32
4 REVISÃO DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	33
4.5 Objetivo	33
4.6 Pergunta de pesquisa	33
4.7 Critérios de elegibilidade	33
4.7.1 Critérios de inclusão	33
4.7.2 Critérios de exclusão	34
4.8 Bases de dados e Estratégia de busca	34
4.9 Resultados	35
4.9.1 Seleção dos artigos	35
4.9.2 Descrição dos estudos selecionados	37
4.9.3 Homozigotos para F508del – estudo EVOLVE (VX14-661-106)	39

4.9.3.1	Resultados de eficácia – estudo EVOLVE	40
4.9.3.2	Resultados de segurança – estudo EVOLVE	44
4.9.3.3	Conclusões do estudo EVOLVE	46
4.9.4	Heterozigotos para F508del – estudo EXPAND (VX14-661-108)	46
4.9.4.1	Resultados de eficácia – estudo EXPAND	49
4.9.4.2	Resultados de segurança – estudo EXPAND	52
4.9.4.3	Conclusões do estudo EXPAND	53
4.9.5	Avaliação da qualidade metodológica	53
4.9.6	Evidências complementares de eficácia e segurança (artigo publicado após da data de busca da literatura) – Heterozigotos ou homozigotos para F508del - estudo EXTEND (VX14-661-110)	54
4.9.6.1	Resultados de eficácia – estudo EXTEND	57
4.9.6.2	Resultados de segurança – estudo EXTEND	60
4.9.6.3	Conclusões do estudo EXTEND	61
5	ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE	62
5.5	Objetivos	62
5.6	Perspectiva	62
5.7	Horizonte temporal	62
5.8	Comparadores	63
5.9	Desconto	63
5.10	Estrutura do modelo	63
5.11	Inputs do modelo	66
5.11.1	Prevalência do genótipo	66
5.11.2	Mortalidade	66
5.11.2.1	Derivação da Função de Sobrevida para pacientes com FC	67
5.11.2.2	Relacionando as características individuais do paciente com a sobrevivência	68
5.11.2.3	Estimativa de sobrevida da população	70
5.11.3	Perfil dos pacientes	70
5.11.4	Progressão da doença e efeito do tratamento	71
5.11.4.1	Atualização das características dos pacientes	71
5.11.4.2	Descontinuação e adesão ao tratamento	77
5.11.4.3	Transplante pulmonar	78
5.11.4.4	Eventos adversos	79
5.11.5	Custo	80

5.11.5.1	Custo anual de tezacaftor-ivacaftor.....	80
5.11.5.2	Custo anual do monitoramento do uso de tezacaftor-ivacaftor	80
5.11.5.3	Custos de monitoramento por ppVEF1.....	81
5.11.5.4	Custos do transplante pulmonar	84
5.11.5.5	Custo de eventos adversos	85
5.11.6	Utilidade	86
5.11.6.1	Regressão de Utilidades	86
5.11.6.2	Desutilidade por exacerbação pulmonar	86
5.11.6.3	Incremento de utilidade específica do tratamento	87
5.11.6.4	Utilidades pós-transplante pulmonar.....	87
5.12	Resultados	88
5.12.1	Valor geral de tezacaftor-ivacaftor.....	88
5.12.2	Resultados para a população F/F.....	88
5.12.2.1	Resultados clínicos na população F/F	88
5.12.2.2	Desfechos econômicos da população F/F	91
5.12.3	Resultados para a população F/RF.....	92
5.12.3.1	Resultados clínicos na população F/RF	92
5.12.3.2	Desfechos econômicos da população F/RF	95
5.13	Análise de cenários	95
5.13.1	Cenário 1: Desconto diferencial	96
5.13.2	Cenário 2: Diminuição do preço conforme o mínimo determinado pela legislação (35%)	96
5.13.3	Cenário 3: Coortes de linha de base específicas por idade	96
5.13.4	Cenário 4: Exclusão de custos de gestão de doenças durante o período de sobrevivência prolongada	96
5.13.5	Resultados.....	97
5.14	Análise de sensibilidade	99
5.14.1	Análise de sensibilidade determinística	99
5.14.1.1	Resultados da análise de sensibilidade determinística.....	104
5.14.2	Análise de sensibilidade probabilística	107
5.14.2.1	Resultados da análise de sensibilidade probabilística	111
6	ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	115
6.5	Objetivos	115
6.6	Comparador	115



6.7	População	115
6.7.1	Epidemiologia.....	115
6.7.2	Acesso.....	116
6.8	Market share e taxa de descontinuação	118
6.9	Custos	119
6.10	Resultados	119
6.11	Análise de Sensibilidade Determinística	120
7	AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	122
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	123
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126
	APÊNDICE A: Referências excluídas após leitura completa	133

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Manifestações clínicas da fibrose cística	18
Figura 2 - Distribuição dos indivíduos quanto ao grau de obstrução segundo faixa etária	18
Figura 3 - Triagem neonatal e diagnóstico de fibrose cística	23
Figura 4 - Distribuição dos pacientes do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, REBRAFC, segundo estado de nascimento.....	25
Figura 5 - Distribuição dos pacientes do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, REBRAFC, segundo estado onde se localiza seu centro de atendimento.....	25
Figura 6 - Fluxograma de seleção de artigos	35
Figura 7 - Resultado do desfecho primário do estudo EVOLVE.....	41
Figura 8 - Resultados de desfechos secundários do estudo EVOLVE.....	43
Figura 9 - Análise de subgrupos para variação absoluta de ppVEF1 do estudo EVOLVE	44
Figura 10 - Desenho do estudo EXPAND.....	47
Figura 11 - Resultado do desfecho primário do estudo EXPAND	50
Figura 12 - Descrição dos resultados do desfecho primário para tezacaftor-ivacaftor vs. placebo de acordo com os subgrupos.....	50
Figura 13 - Taxas de exacerbação pulmonar nos conjuntos de análise de exacerbação pulmonar 106/110 (F/F; A) e 108/110 (F/RF; B).....	57
Figura 14 - Alteração absoluta da linha de base na porcentagem prevista de VEF1 nos conjuntos de eficácia 106/110 (F/F; A) e 108/110 (F/RF; B)	58
Figura 15 - Alteração absoluta da linha de base na pontuação do domínio respiratório CFQ-R nos conjuntos de eficácia 106/110 (F/F; A) e 108/110 (F/RF; B)	59
Figura 16 - Resultados do estudo de validação do modelo do modulador CFTR	64
Figura 17 - Esquema do modelo de microssimulação.....	65
Figura 18 - Curva de sobrevida dos pacientes com FC acompanhados pelo REBRAFC. Brasil: 2009 a 2016.....	67
Figura 19 - Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz - com base na população REBRAFC	68
Figura 20 - Sobrevivência projetada pelo modelo para a população F/F	90
Figura 21 - Anos de vida residuais gastos em categorias ppVEF1 na população F/F	91
Figura 22 - Sobrevida projetada pelo modelo para a população F/RF	94
Figura 23 - Anos de vida residuais gastos em categorias ppVEF1 na população F/RF	94
Figura 24 - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para toda a população	104

Figura 25 - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para população F/F	104
Figura 26 - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para a população F/RF	104
Figura 27 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão em toda a população indicada	112
Figura 28 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão para a população F/F	112
Figura 29 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão para a população F/RF	113
Figura 30 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão para a população indicada	113
Figura 31 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão para a população F/F	114
Figura 32 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão para a população F/RF	114
Figura 33 - Resultados da análise de sensibilidade determinística	121

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Classes de mutações do gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator e disfunções proteicas relacionadas	20
Quadro 2 - Resultados de genotipagem de pacientes do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, REBRAFC, 2018.....	20
Quadro 3 - Estudos originais dos pacientes de EXTEND.....	55
Tabela 1 - Complicações em pacientes com FC no ano de 2018.....	21
Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos quanto às condições para o diagnóstico	24
Tabela 3 - Preço de Symdeko® para sua incorporação	32
Tabela 4 - Datas de Aprovação Regulatória Internacional.....	32
Tabela 5 - Pergunta de pesquisa estruturada no formato PICO	33
Tabela 6 - Termos usados na estratégia de busca	34
Tabela 7 - Caracterização dos estudos incluídos	38
Tabela 8 - Características dos pacientes do estudo EVOLVE.....	40
Tabela 9 - Resultados de eficácia para desfechos primários e secundários do estudo EVOLVE	42
Tabela 10 - Resultados de segurança do estudo EVOLVE	45
Tabela 11 - Características dos participantes de EXPAND	48
Tabela 12 - Resultados de eficácia do estudo EXPAND	51
Tabela 13 - Resultados de segurança do estudo EXPAND.....	52
Tabela 14 - Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane.....	54
Tabela 15 - Classificação da qualidade da evidência pelo GRADE.....	54
Tabela 16 - Dados demográficos dos participantes e características básicas nos conjuntos de eficácia.....	56
Tabela 17 - Resultados de segurança do estudo EXTEND	61
Tabela 18 - Variáveis preditoras de sobrevida no modelo proporcional de Cox de Liou et al. (2001) (17) e respectivos coeficientes	69
Tabela 19 - Inputs do modelo para aumento agudo em ppFEV1 da linha de base durante o período de teste.....	72
Tabela 20 - Inputs do modelo para mudança anual dependente da idade em ppVEF1	73
Tabela 21 - Razões de taxa de exacerbações pulmonares não calibradas e calibradas ..	75
Tabela 22 - Inputs de mudança aguda do score z de peso para idade	76

Tabela 23 - Incidência de diabetes relacionada à FC por pessoa-anos	77
Tabela 24 - Taxa anual de descontinuação de tezacaftor-ivacaftor.....	77
Tabela 25 - Adesão ao tratamento durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.....	78
Tabela 26 - Taxas anuais de incidência de eventos adversos por genótipo.....	79
Tabela 27 - Custo anual do tratamento com Symdeko®	80
Tabela 28 - Custos de monitoramento do uso de tezacaftor-ivacaftor.....	81
Tabela 29 - Custo de farmacoterapia.....	82
Tabela 30 - Custo anual de monitoramento dos pacientes conforme grupo de tratamento	83
Tabela 31 - Custo do evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1	84
Tabela 32 - Custo do transplante pulmonar e do acompanhamento dos transplantados..	84
Tabela 33 - Custeio dos eventos adversos	85
Tabela 35 - Parâmetros estimados e erro padrão para a equação de utilidade	86
Tabela 35 - Resultados de custo-efetividade de caso-base em todos os genótipos e comparadores.....	88
Tabela 36 - Resultados clínicos do caso base para a população F/F.....	90
Tabela 37 - Resultados de custo-efetividade do caso-base na população F/F	92
Tabela 38 - Resultados clínicos do caso base para a população F/RF	93
Tabela 40 - Resultados de custo-efetividade do caso-base na população F/RF.....	95
Tabela 40 - Análises de cenário para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão	98
Tabela 41 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.....	99
Tabela 42 - Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para toda a população	105
Tabela 43 - Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para população F/F.....	106
Tabela 44 - Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para população F/RF	107
Tabela 45 - Pressupostos da análise de sensibilidade probabilística	108
Tabela 46 - Número de nascidos vivos de 2014 a 2019	115
Tabela 47 - População prevalente de 2014 a 2019	116
Tabela 48 - Pacientes com FC que fizeram uso de alfadornase e/ou pancreatina.....	117
Tabela 49 - Porcentagem de pacientes com FC tratados no SUS nos últimos anos	117
Tabela 50 - Pacientes com FC de 12 anos ou mais que fizeram uso de alfadornase e/ou pancreatina.....	117



Tabela 51 - Projeção de pacientes elegíveis ao tratamento com tezacaftor-ivacaftor com base em dados do DATASUS	118
Tabela 52 - Market share de tezacaftor-ivacaftor e tratamento padrão	119
Tabela 53 - Custos considerados no modelo	119
Tabela 54 - Estimativa do número de pacientes em uso de tezacaftor-ivacaftor e tratamento padrão	120
Tabela 55 - Impacto orçamentário em cinco anos	120
Tabela 56 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística	121

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-revised</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CPT	Capacidade pulmonar total
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
EAS	Evento adverso sério
EC	Ensaio clínico
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPx	Exacerbações pulmonares
FC	Fibrose cística
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NNT	Número necessário a tratar
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica
ppVEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto)
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade



QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo efetividade incremental coem inglês ICER)
REBRAFC	Registro Brasileiro de Fibrose Cística
RS	Revisão sistemática
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TEAE	evento adverso emergente do tratamento
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Symdeko® é um modulador de CFTR aprovado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para pacientes homozigotos para a mutação F508del, e pacientes heterozigotos para F508del em combinação com 15 outras mutações. É apresentado como a embalagem conjunta de comprimidos de combinação em dose fixa de 100mg de tezacaftor-150mg de ivacaftor e comprimidos de 150mg de ivacaftor. A administração é por via oral.

Indicação: Symdeko® é indicado ao tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes com 12 anos de idade ou mais que tenham duas cópias da mutação F508del, ou que tenham uma cópia da mutação F508del e pelo menos uma das seguintes mutações no gene da FC: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

Introdução e necessidades não atendidas: A FC é uma doença genética autossômica recessiva que afeta vários sistemas do corpo humano que é triada pelo “teste do pezinho”. O gene afetado é *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) que codifica uma proteína reguladora da condutância transmembrana do íon cloreto. Na FC esta proteína está ausente ou apresenta atividade reduzida. A doença afeta vários sistemas do corpo, entretanto a principal manifestação é respiratória. O envolvimento pulmonar causado por inflamações e infecções respiratórias persistentes é responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. A gravidade do quadro clínico é variável e está diretamente relacionada à classe de mutações do gene CFTR. Um estudo brasileiro recente mostrou menor sobrevida para pacientes homozigotos para a mutação F508del em comparação com outros grupos.

Historicamente o tratamento de FC baseou-se no controle sintomático. Uma mudança de paradigma ocorreu com o lançamento de medicamentos que atuam na causa da doença, os moduladores de função da proteína CFTR. O medicamento Symdeko® conjuga um modulador potencializador (ivacaftor) a um modulador corretor (tezacaftor). De acordo com dados do Registro Brasileiro Fibrose Cística (REBRAFC), dentre os pacientes genotipados, aproximadamente 26% apresentam genótipo elegível para tratamento com tezacaftor-ivacaftor. Essa população não conta com opção de modulador de CFTR no Sistema Único de Saúde (SUS).

Evidências científicas: Dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 avaliaram tezacaftor-ivacaftor no cenário de interesse e foram incluídos na revisão sistemática (estudos EVOLVE e EXPAND). O estudo EVOLVE mostrou que, em pacientes homocigotos para a mutação F508del, houve uma diferença significativa de 4% ($p < 0,001$) na variação da ppVEF1 entre a intervenção e placebo, durante 24 semanas. Houve, no mesmo período, uma redução significativa na taxa anual de exacerbações pulmonares com tezacaftor-ivacaftor vs placebo (diferença de 6,8%; $p < 0,001$). Resultados similares foram obtidos em pacientes heterocigotos para a mutação F508del (estudo EXPAND), com uma diferença significativa de 6,8% ($p < 0,001$) na variação da ppVEF1 entre a intervenção e placebo, em 8 semanas. O perfil de segurança do medicamento no estudo EVOLVE apresentou frequência aceitável de eventos adversos, sendo a maioria de grau leve ou moderada (82,7%) e em menor frequência com tezacaftor-ivacaftor (12,4% vs 18,2% com placebo). No EXPAND, a incidência de eventos adversos foi semelhante nos diferentes tratamentos. Os pacientes que completaram EVOLVE, EXPAND e mais 4 outros ensaios clínicos de tezacaftor-ivacaftor foram convidados para participar do estudo de extensão aberta EXTEND. Dos 1.042, apenas 22 (2%) apresentaram evento que levou à descontinuação; e 351 (34%) apresentaram eventos adversos graves. Nenhuma morte ocorreu. Com relação a eficácia, 459 pacientes de EVOLVE (F/F) e 226 pacientes de EXPAND (F/RF) foram avaliados. Melhorias na função pulmonar e parâmetros nutricionais e reduções nas exacerbações pulmonares observadas nos grupos tezacaftor-ivacaftor nos estudos originais foram geralmente mantidas no estudo EXTEND por 96 semanas adicionais (120 semanas para pacientes F/F e 104 semanas para pacientes F/RF).

Avaliação econômica: Foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade para avaliar a razão de custo-efetividade de tezacaftor-ivacaftor usado em combinação ao tratamento padrão para pacientes com FC com idade ≥ 12 anos que são homocigotos para a mutação F508del do gene CFTR (F/F) ou que são heterocigotos para a mutação F508del e uma segunda mutação associada à atividade residual de CFTR (F/RF). Observou-se que tezacaftor-ivacaftor, na população ponderada, resultou em uma sobrevida mediana incremental prevista de 8,23 anos verso padrão de tratamento sozinho (43,50 vs 35,27). O tratamento proporcionou 7,87 anos de vida adicionais não descontados e 2,055 QALYs incrementais descontados, resultando em um custo por LY ganho de R\$ 1.549.120,03 e um custo por QALY de R\$ 1.580.752,23.



Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário para avaliar a incorporação tezacaftor-ivacaftor no tratamento de pacientes com FC com idade ≥ 12 anos que são homozigotos para a mutação F508del do gene CFTR (F/F) ou que são heterozigotos para a mutação F508del e uma segunda mutação associada à atividade residual de CFTR (F/RF). A incorporação de tezacaftor-ivacaftor no Sistema Único de Saúde (SUS) resultou em um impacto orçamentário incremental de R\$ 592.270.679,72 em cinco anos.

Considerações finais: A FC é uma doença genética autossômica multissistêmica grave, com sobrevida reduzida e comprometida qualidade de vida desde a infância. Leva a importante comprometimento pulmonar, sendo este agravado quanto maior a faixa etária. As medicações atualmente disponíveis no PCDT de FC para os pacientes com a mutação F508del tratam apenas os sintomas, mas não mudam a evolução da doença. Os medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, como tezacaftor-ivacaftor, representam uma mudança de paradigma, uma inovação ao agirem na causa da doença. O perfil benefício/risco de tezacaftor-ivacaftor, incluindo elementos clínicos e farmacológicos, demonstram seu valor clínico, tornando-se uma importante opção terapêutica. A razão de custo-efetividade incremental obtida e o impacto orçamentário incremental em cinco anos então em linha com demais estimativas para tecnologias para doenças raras que obtiveram recomendação favorável pela Conitec.

1. CONTEXTO

1.1 Objetivo do Parecer

Tezacaftor-ivacaftor (Symdeko[®]) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Fibrose Cística (FC):

Tratamento de pacientes com 12 anos de idade ou mais que tenham duas cópias da mutação F508del, ou que tenham uma cópia da mutação F508del e pelo menos uma das seguintes mutações no gene da FC: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de tezacaftor-ivacaftor (Symdeko[®]) no tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) com 12 anos de idade ou mais que tenham duas cópias da mutação F508del, ou que tenham uma cópia da mutação F508del e pelo menos uma das seguintes mutações no gene da FC: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Atualmente, o manejo clínico da FC se concentra no tratamento dos sintomas da doença, mas falha em resolver sua causa primária, que é a perda de função da proteína produzida pelo gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Os moduladores de CFTR, como o tezacaftor-ivacaftor, são considerados medicamentos modificadores de doença, podendo trazer mudança de paradigma para o tratamento dos pacientes com FC.

Nesse contexto, este documento tem como objetivo fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de tezacaftor-ivacaftor (Symdeko[®]), visando uma amplificação da disponibilidade do medicamento ao rol de opções terapêuticas disponibilizadas pelo SUS para o tratamento de pacientes com FC.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

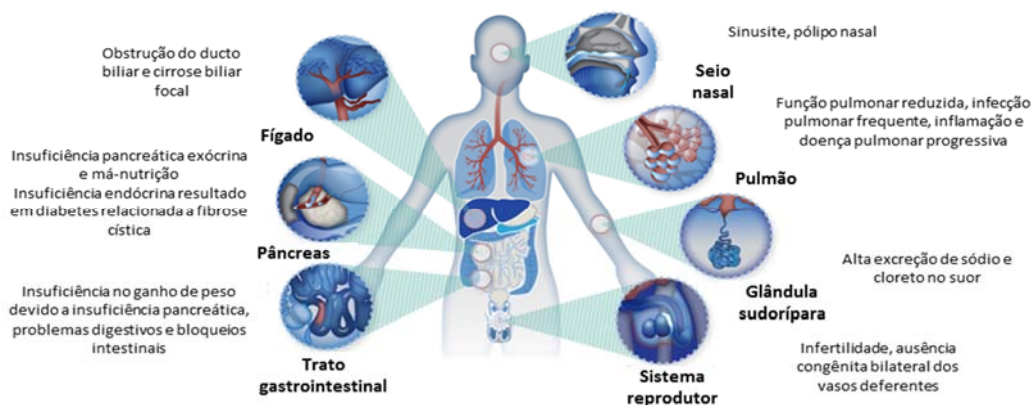
2.1 Caracterização da doença

PONTOS-CHAVE:

- A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva rara
- O gene afetado é o *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)
- A mutação mais frequente no país é a F508del
- Os pacientes com FC podem apresentar função pulmonar reduzida, infecção pulmonar frequente, insuficiência pancreática e diabetes relacionada à fibrose cística, entre outros.
- A sobrevivência mediana estimada para os pacientes brasileiros está entre 43,8 e 54,9 anos
- O tratamento base da FC consiste na reposição de enzimas pancreáticas, e controle sintomático e prevenção de exacerbações respiratórias
- Os moduladores da função proteína CFTR, como tezacaftor-ivacaftor, atuam na causa da doença

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva que afeta vários sistemas do corpo humano (**Figura 1**). O gene afetado é *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) que codifica uma proteína reguladora da condutância transmembrana do íon cloreto (1). A proteína CFTR funcional cria um canal na superfície celular que permite a saída do íon cloreto da célula acarretando a saída de água da célula. Essa proteína é largamente expressa nas células do pâncreas, no epitélio intestinal, em todas as glândulas exócrinas, e no epitélio respiratório, onde ajuda a manter o equilíbrio de fluidos nas vias aéreas. Na FC essa proteína está ausente ou apresenta atividade reduzida (2).

Figura 1 - Manifestações clínicas da fibrose cística



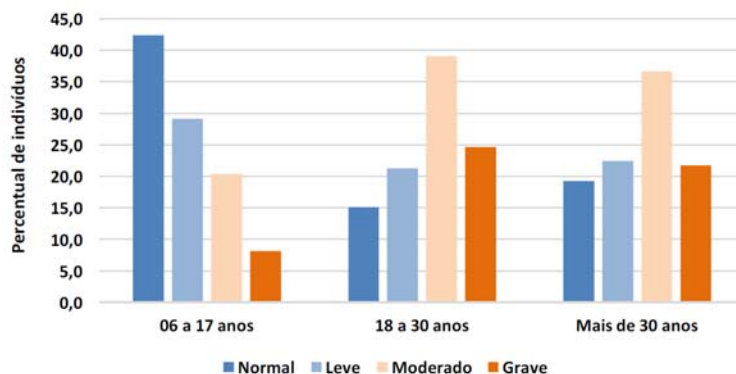
Fonte: Elaboração própria

É uma doença multissistêmica, na qual o sintoma respiratório mais frequente é a tosse persistente, inicialmente seca e pouco produtiva, com eliminação do escarro mucóide a levemente purulento (3). Conforme a doença progride, a tosse torna-se mais frequente, começa a ser produtiva e persistente, levando a um quadro de doença pulmonar crônica e supurativa. Casos de exacerbação do quadro clínico podem ocorrer, com piora da tosse, aumento da produção de escarro, diminuição do apetite e perda de peso. A diminuição da tolerância ao esforço é observada à medida que a doença progride, com a exacerbação dos sintomas tornando-se cada vez mais frequente e grave (4). O envolvimento pulmonar causado por inflamação e infecções respiratórias persistentes, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, é responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes, sendo responsável por 90% dos casos (5–8).

Podemos notar que pacientes com FC no Brasil apresentam importante comprometimento da função pulmonar, sendo este agravado quanto maior a faixa etária, conforme

Figura 2 (9).

Figura 2 - Distribuição dos indivíduos quanto ao grau de obstrução segundo faixa etária



Extraído do Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018 (9)

Insuficiência pancreática pode ocorrer em 90 a 95% dos pacientes com FC. A secreção defeituosa das enzimas digestivas e a má absorção de gordura no sistema gastrointestinal têm muitas consequências, incluindo esteatorreia e déficit de crescimento. Além disso, o desequilíbrio eletrolítico no ducto biliar pode levar a um aumento do risco de cálculos biliares e doença hepatobiliar (10). O diabetes relacionado à FC ocorre devido à destruição do pâncreas, desencadeada por padrões inflamatórios anormais e crônicos típicos no pâncreas de um paciente com FC (11). Isso não apenas leva à deficiência de insulina, mas também pode resultar em resistência à insulina (12).

Quanto à sobrevida, dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) coletados em 2017 revelam sobrevida mediana entre 43,8 anos e 54,9 anos no país, sendo 41,6 anos o limite do intervalo de confiança de 95% da menor estimativa (13). Não foi possível estimar a sobrevida mediana dos pacientes de 2018, pois a curva de sobrevida não cruzou o valor de 50%. A idade mediana de óbito dos pacientes foi de 18,4 anos (9). A gravidade do quadro clínico é variável e está diretamente relacionada à classe de mutações do gene CFTR (**Quadro 1**). Indivíduos que apresentam mutações classes I-II apresentam doença mais grave que indivíduos com mutações classes III-VI, nas quais há atividade residual da enzima (14). Quando as duas cópias do gene, os dois alelos, apresentam a mesma mutação, diz-se que a mutação ocorre em homozigose; quando cada alelo é afetado por uma mutação diferente, diz-se que cada mutação ocorre em heterozigose, e nesse caso o paciente é obrigatoriamente afetado por duas mutações diferentes.

No Brasil e no mundo a mutação mais frequente é a F508del (9,14) (**Quadro 2**). Um estudo recente do Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística analisou o impacto do genótipo na sobrevida de pacientes do REBRAFC. Foi observada menor sobrevida

para pacientes homocigotos para a mutação F508del em comparação com outros grupos (15).

Quadro 1 - Classes de mutações do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* e disfunções proteicas relacionadas

Classe	Descrição	Exemplos
I	Não ocorre síntese de proteína CFTR funcional	G542X, W1282X, R553X
II	Ocorre defeito no envelopamento da proteína CFTR o que impede sua migração para a membrana celular	F508del, N1303K, I507del
III (<i>gating</i>)	A proteína CFTR é sintetizada e migra para a membrana celular, mas há defeito na abertura do canal para a movimentação do íon cloreto	G551D, S549N
IV	A proteína CFTR é sintetizada e migra para a membrana celular, mas o canal para a movimentação do íon cloreto apresenta condutância alterada	D1152H, R347P, R117H
V	A proteína CFTR normal é criada e move-se para a membrana celular, mas em quantidades insuficientes	3849+10kbCT, 2789+5GA, A455E
VI	A proteína CFTR normal é criada e move-se para a membrana celular, mas tem meia-vida reduzida	4326delTC, G1412X, 4279insA

Adaptado de Quintana-Gallego, 2014 (16)

Quadro 2 - Resultados de genotipagem de pacientes do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, REBRAFC, 2018

Genótipo	%
F508del – homocigoto	23,89%
F508del – heterocigoto	27,29%
Outras variantes patogênicas (sem F508del)	14,57%
Negativo ou Inconclusivo	34,25%

Extraído do Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018 (9)

O declínio da função pulmonar é o principal preditor da mortalidade na FC, sendo assim o VEF1 o principal preditor independente de sobrevida, considerado fundamental para avaliar a evolução e o prognóstico da doença (13,17).

As exacerbações pulmonares, além do declínio da função pulmonar e piora no status nutricional foram descritos pelos pacientes em numerosos estudos, como os principais fatores para os piores índices de qualidade de vida (HRQoL) (18–21). Estes estudos demonstram que a doença tem um impacto humanístico e econômico significativo.

Uma análise de banco de dados nos EUA relatou que os gastos totais com cuidados médicos para pessoas com FC foram de \$48.098, vinte e duas vezes maior do que a

média de \$2.172 para pessoas sem a doença. Além disso os pacientes com FC tiveram despesas anuais médias mais altas com cuidados hospitalares (\$16.554 x \$467) (22).

Vários outros estudos mostraram que os custos com medicamentos e hospitalizações representam proporções substanciais das despesas diretas médicas para os pacientes de FC. Uma análise de dados de custo de saúde em um estudo longitudinal, desde a triagem neonatal nos EUA, estimou um custo médio anual por paciente de \$24.768. Os custos dos medicamentos ambulatoriais representaram 53% do custo total, sendo que destes, 48% eram para tratamento pulmonar. Já as hospitalizações representaram 32% do custo total (23–25).

Os dados de tratamento clínico descritos pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística apresentam este impacto no Brasil (9). No ano de 2018 foram realizadas 14.324 consultas, sendo uma média de 4 por paciente. No que tange aos medicamentos, 5,3% fizeram uso de insulina, 65,9% fizeram uso de broncodilatadores, 27,7% de corticoesteróide inalatório, 58,7% de antibióticos e 74,1% de mucolíticos. Entre outros de uso oral, 80,4% dos pacientes utilizaram enzimas pancreáticas, 61,4% suplementos nutricionais (9).

Em mais da metade dos indivíduos (52,7%) foi reportado pelo menos um episódio de exacerbação respiratória aguda, chegando até 5 episódios ou mais (9). As comorbidades e complicações deste período são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Complicações em pacientes com FC no ano de 2018

Complicações	N	%
Asma	479	14,27
Evidências de acometimento hepático	257	7,66
Doença do Refluxo Gastroesofágico	250	7,45
Poliposa Nasal	184	5,48
Diabetes	152	4,53
Osteopenia/Osteoporose	105	3,13
Atelectasia Crônica	71	2,12
Colelitíase	49	1,46
Hipertensão Pulmonar/Cor pulmonale	42	1,25
Cirrose com Hipertensão Portal	32	0,95
Síndrome de Obstrução Intestinal Distal	28	0,83
Pancreatite	13	0,39
Hematêmese	6	0,18
Invaginação Intestinal	4	0,12

Estenose colônica	4	0,12
-------------------	---	------

Extraído do Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018 (9)

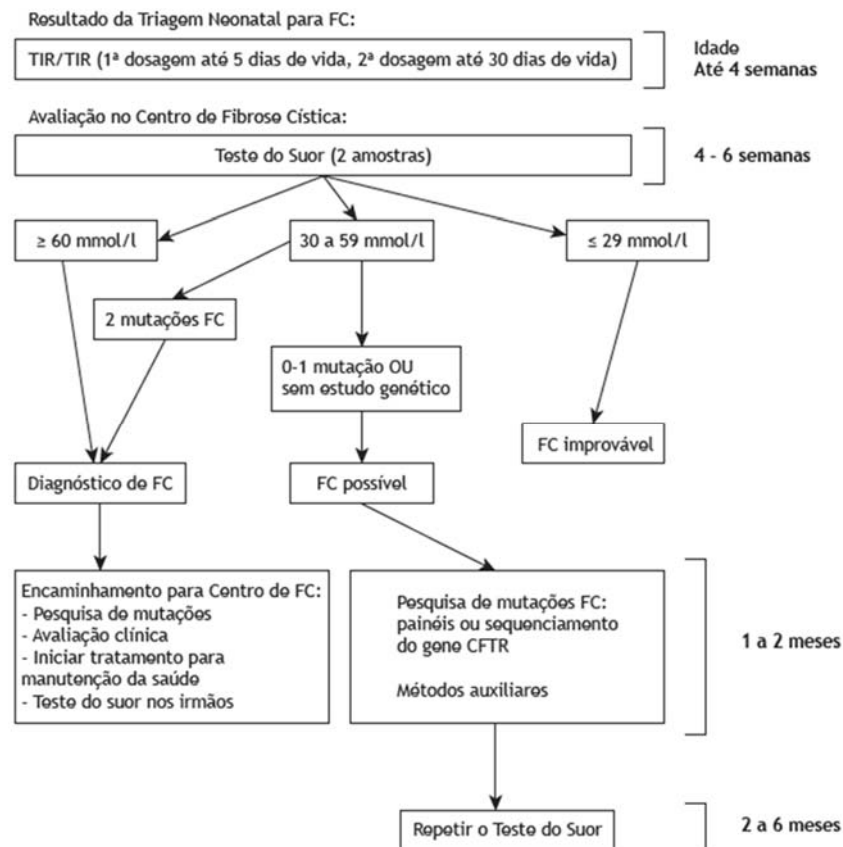
Já é certo que pacientes com CF tem um custo maior que os indivíduos sem a doença, e que os pacientes com doença pulmonar severa incorrem em custos ainda maiores (26).

2.2 Diagnóstico da fibrose cística

O diagnóstico usualmente decorre da associação de uma suspeita clínica (triagem neonatal, antecedentes familiares ou sintomas clínicos característicos), associada ao teste de suor alterado e/ou identificação de duas variantes patogênicas do gene CFTR (9).

Existe, no Brasil, um programa de triagem neonatal de FC com ampla cobertura, além de centros de referência com equipes multidisciplinares para o seguimento dos indivíduos acometidos (1). O algoritmo de triagem neonatal para FC no Brasil (**Figura 3**) identifica os recém-nascidos com risco de apresentarem a doença, entretanto, não é utilizado para confirmação diagnóstica. Tem como fundamento a quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda realizada até o 30º dia de vida (1). No caso de resultado positivo em ambas as dosagens, realiza-se a dosagem de cloreto no suor por métodos quantitativos, com confirmação diagnóstica no caso de valores maiores ou iguais a 60 mmol/L, em duas amostras (1).

Figura 3 - Triagem neonatal e diagnóstico de fibrose cística



FC: fibrose cística; e TIR: tripsinogênio imunorreativo. Extraído de Athanazio et al., 2017 (1).

A última publicação do REBRAFC descreve as condições dos pacientes ao diagnóstico. A maioria dos pacientes foi diagnosticada devido a sintomas respiratórios persistentes (56,32%), seguido por déficit do crescimento ou desnutrição (35,76%), e pela triagem neonatal (35,15%) (**Tabela 2**).

A FC é uma doença rara que figura no rol de doenças triadas pelo teste do pezinho. Vale ressaltar que a confirmação diagnóstica é realizada pelo teste do suor que consiste na dosagem de cloreto no suor. As pesquisas genética e de funcionalidade da proteína CFTR podem ser realizadas (1).

Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos quanto às condições para o diagnóstico

Condições para o diagnóstico	N	%
Sintomas respiratórios persistentes	3.051	56,32
Déficit do crescimento ou desnutrição	1.937	35,76
Triagem neonatal	1.904	35,15
Esteatorreia ou evidência fecal de malabsorção	1.789	33,03
História familiar	430	7,94
Doença sinusal e/ou polipose nasal	339	6,26
Distúrbio metabólico	316	5,83
Íleo meconial cirúrgico	304	5,61
Edema/anemia	202	3,37
Íleo meconial clínico	98	1,81
Icterícia prolongada	52	0,96
Prolapso retal	47	0,87
Infertilidade	33	0,61
Outras	271	5,00
Desconhecidas	134	2,47

Extraído do Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018 (9)

2.3 Aspectos Epidemiológicos

PONTOS-CHAVE:

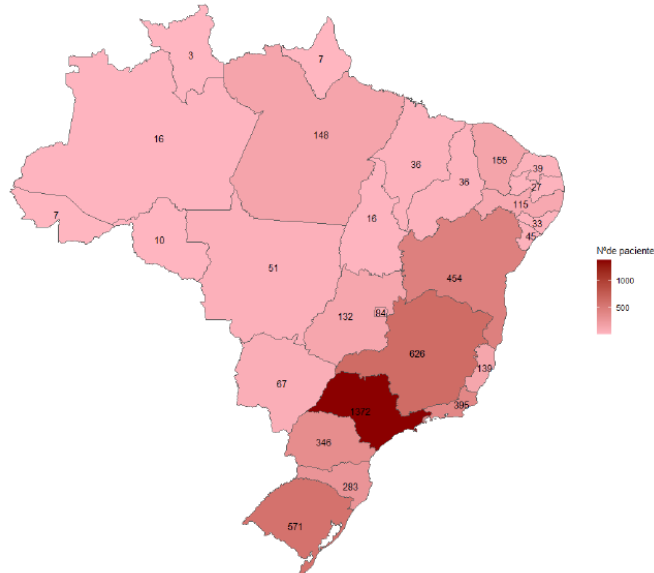
- A FC é considerada uma das doenças genéticas letais mais comuns entre os caucasianos
- A incidência estimada de FC no Brasil é de 1/7.576 nascidos vivos
- A maioria dos pacientes do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, REBRAFC, nasceu na região Sudeste (46,85%) ou Sul (22,21%) e a maioria realiza acompanhamento em estados dessas regiões
- Durante o ano de 2018, 2,08% dos pacientes acompanhados pelo REBRAFC faleceu, e as principais causas de morte foram as respiratórias (71,4%)

A FC é considerada uma das doenças genéticas letais mais comuns entre os caucasianos, com uma incidência mundial variando de 1/2.500 a 1/6.000 nascidos vivos dependendo da região e composição racial da população (16). No Brasil, estima-se que a incidência da doença seja de 1/7.576 nascidos vivos, com diferenças regionais importantes, sendo mais frequente no Sul do país. A prevalência da doença é estimada em 2,3% dos descendentes de europeus (27).

O Relatório Anual de 2018 do REBRAFC apresenta dados de pacientes com registro e/ou seguimento durante o ano de 2018. Até 31/12, havia 5.417 indivíduos registrados,

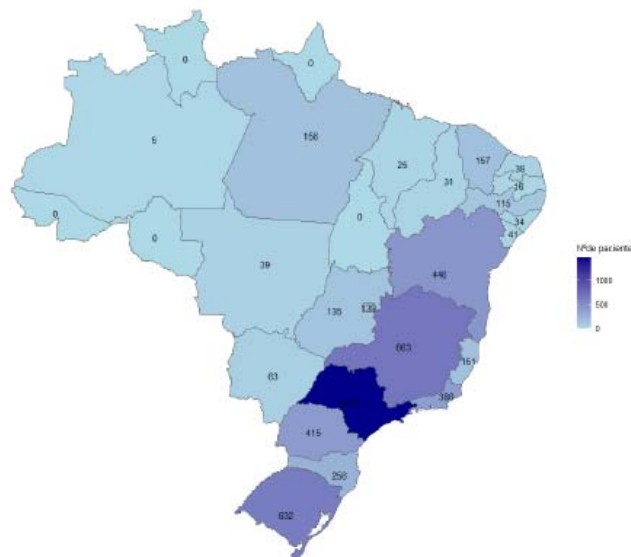
dos quais 5.073 (93,65%) tinham algum dado de seguimento. A maioria dos pacientes analisados é do sexo masculino (52,32%) e da raça branca (69,41%). A maioria dos pacientes nasceu na região Sudeste (46,85%) ou Sul (22,21%) (**Figura 4**) e a maioria realiza acompanhamento em estados dessas regiões (**Figura 5**) (9).

Figura 4 - Distribuição dos pacientes do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, REBRAFC, segundo estado de nascimento



Extraído do Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018 (9)

Figura 5 - Distribuição dos pacientes do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, REBRAFC, segundo estado onde se localiza seu centro de atendimento



Extraído do Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018 (9)

Dos 3.359 pacientes acompanhados pelo REBRAFC em 2018, 70 (2,08%) faleceram. Vale ressaltar que o percentual de óbitos foi calculado considerando apenas o total de indivíduos acompanhados no ano de referência, não estando incluídos os pacientes considerados fora do seguimento. Como o Registro não faz busca ativa do status vital dos pacientes, é possível afirmar que a mortalidade está subestimada. A idade média no óbito foi de 21,6 anos (desvio-padrão 16,2) e a idade mediana foi de 18,4 anos (p25-p75 12,9-85,9). O paciente mais novo faleceu com 0,25 anos de idade e o mais velho com 40,6 anos. As principais causas de óbito foram respiratórias (71,4%), seguidas pelas causas gastrointestinais/hepáticas (7,1%) e por complicações do transplante (5,1%) (9).

2.4 Tratamento da fibrose cística

PONTOS-CHAVE

- O tratamento de FC baseia-se no controle dos sintomas e das complicações da doença
- O SUS disponibiliza dornase alfa para pacientes com seis anos de idade ou mais para reduzir a viscosidade das secreções
- Em 2020 o modulador de CFTR ivacaftor foi incorporado ao SUS para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

Atualmente não existe cura para FC. Portanto as terapias atualmente aprovadas ou tratam os sintomas (terapias sintomáticas) ou visam o defeito molecular subjacente à fisiopatologia da FC (moduladores CFTR) (28). Alguns dos principais objetivos do gerenciamento atual são (29,30):

- preservar a função pulmonar
- reduzir as exacerbações pulmonares
- melhorar ou manter um estado nutricional normal.

O tratamento de base consiste na reposição de enzimas pancreáticas, controle sintomático e na prevenção de exacerbações respiratórias, sendo que o arsenal terapêutico inclui suporte nutricional (incluindo suplementação de enzimas pancreáticas), alívio das obstruções das vias aéreas (com fisioterapia, fármacos fluidificantes e broncodilatadores), tratamento da infecção das vias aéreas (antibióticos sistêmicos e tópicos), supressão da inflamação (com esteroides e anti-inflamatórios não-esteroidais) e transplante pulmonar (1).

O tratamento representa uma carga significativa para os pacientes de FC, pois administram vários medicamentos em um regime terapêutico complexo. Gerenciar as interações medicamentosas dessas várias intervenções pode ser um desafio (31).

Os medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, como tezacaftor-ivacaftor, representam uma inovação ao agirem na *causa* da doença (14). Os primeiros medicamentos moduladores de CFTR foram aprovados pela Anvisa no final de 2019 e ivacaftor foi incorporado ao SUS para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R em dezembro de 2020.

2.4.1 Cystic Fibrosis Foundation

As diretrizes clínicas de 2013 avaliaram o uso de broncodilatadores, antibióticos inalatórios, antibióticos orais, mucolíticos, anti-inflamatórios orais e inalatórios, e de moduladores de CFTR para controle da doença pulmonar em pacientes com FC com seis anos de idade ou mais. Não foram encontradas evidências suficientes para recomendação favorável ou desfavorável quanto ao uso de broncodilatadores (B2-agonistas e anticolinérgicos) e ao uso crônico de antibióticos orais anti-*Staphylococcus aureus* e anti-*Pseudomonas aeruginosa*). O uso de antibiótico oral para profilaxia de infecção por *Staphylococcus aureus* não foi recomendado. O uso de antibióticos inalatórios (tobramicina e aztreonam) foi recomendado para o tratamento de casos leves a avançados de doença pulmonar (29).

Em relação aos agentes mucolíticos, a dornase alfa e a solução salina hipertônica são recomendadas para o tratamento de casos leves a graves de doença pulmonar. As diretrizes recomendam contra o uso de corticosteroides inalatórios ou orais em pacientes sem asma ou aspergilose broncopulmonar alérgica. O ibuprofeno pode ser utilizado em pacientes com menos de 18 anos. Para pacientes com mais de 18 anos de idade não foram encontradas evidências para recomendação. O uso de azitromicina é recomendado. Não foram encontradas evidências para recomendação quanto ao uso de modificadores de leucotrieno, n-acetilcisteína e glutatona inalatória (29).

A *Cystic Fibrosis Foundation* encomendou diretrizes clínicas quanto ao uso dos moduladores de CFTR de ivacaftor e ivacaftor/lumacaftor em diferentes populações de pacientes com FC de acordo com seu genótipo, idade e função pulmonar. As diretrizes de 2018 indicam o uso de ivacaftor para o tratamento de pacientes com idade entre 2-5

anos com mutações *gating* diferente de G551D ou R117H. Para indivíduos menores de 2 anos de idade, o comitê não faz nenhuma recomendação (32).

Entre aqueles com duas cópias de F508del, o painel de diretrizes fez uma forte recomendação para o tratamento com lumacaftor-ivacaftor para adultos e crianças com 12 anos ou mais com um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) menor que 90% do previsto; e fez uma recomendação condicional para o tratamento com lumacaftor-ivacaftor para 1) adultos e crianças com 12 anos ou mais com um VEF1 maior que 90% do previsto, e 2) crianças com idade entre 6 e 11 anos. Além disso, a terapia combinada com lumacaftor-ivacaftor foi recomendada para indivíduos com diagnóstico de FC e duas cópias da mutação F508del com idade entre 6 e 11 anos com volume expiratório forçado no primeiro segundo previsto em porcentagem (PPVEF1) menor que 40%, 40% –90% e maior que 90% (recomendação condicional, muito baixa certeza na evidência) (32).

Essas diretrizes foram elaboradas antes da autorização pelo *Food and Drug Administration* (FDA) do uso de lumacaftor-ivacaftor para crianças entre 2 e 5 anos de idade em agosto de 2018 e da aprovação de tezacaftor-ivacaftor em dezembro de 2018.

2.4.2 Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas: Fibrose cística

O atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) das manifestações pulmonares (2017) não menciona o uso de drogas que corrigem o defeito da proteína CFTR. Pacientes com manifestações pulmonares devem ter um programa de fisioterapia respiratória, hidratação, tratamento precoce de infecções respiratórias e fluidificação de secreções. Para pacientes com mais de seis anos de idade o uso contínuo da dornase alfa está indicado pois está associado à melhora ou manutenção da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida. O uso de tobramicina inalatória em pacientes com mais de seis anos de idade é indicado para erradicação ou tratamento crônico de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (3).

O PCDT abordando a insuficiência pancreática, também de 2017, recomenda o uso de pancreatina. O tratamento com enzimas pancreáticas em pacientes com insuficiência pancreática está associado a um aumento da absorção de gordura e demais nutrientes, resultando na redução da frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal em pacientes acometidos da doença (33).

Em dezembro de 2020 a CONITEC emitiu uma recomendação favorável à incorporação do modulador de CFTR ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (34). O PCDT de FC encontra-se em fase de atualização (35).

2.4.3 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)

O tratamento diário da doença pulmonar na fibrose cística inclui a nebulização de vários medicamentos, essencial para manter a saúde pulmonar e as técnicas de fisioterapia respiratória. Exemplos de tratamentos inalados frequentemente utilizados na FC são solução salina hipertônica, tobramicina, colistimetato e dornase alfa. Outros aspectos do manejo da doença respiratória na FC, por exemplo, orientação para antibioticoterapia, uso de broncodilatadores, corticosteroides e, na maioria dos casos graves, indicação de transplante pulmonar também são abordados nas diretrizes da SBPT para o diagnóstico e tratamento da FC (1).

Com relação aos moduladores de CFTR, as diretrizes recomendam o uso de ivacaftor para pacientes portadores da mutação G551D, já que mostrou efeitos relevantes que resultaram em redução dos níveis de cloro no suor, melhora no VEF1 e ganho de peso, assim como na redução do número de exacerbações e melhora na qualidade de vida. Além disso, segundo as diretrizes, o uso da combinação lumacaftor-ivacaftor mostrou diminuição no número de exacerbações e discreta melhora no VEF1 e na qualidade de vida de pacientes homocigotos para a mutação F508del (1). As diretrizes não abordam tezacaftor-ivacaftor, pois não estava disponível no país à época de elaboração das recomendações.

2.5 Necessidades médicas não atendidas

PONTOS-CHAVE:

- De maneira geral, os pacientes com FC dispõem de medidas de controle dos sintomas, sem mudar a evolução da doença
- Medicamentos moduladores da função da proteína CFTR representam uma mudança no paradigma de tratamento, pois atuam na *causa* da doença
- Em 2020 o modulador de CFTR ivacaftor foi incorporado ao SUS para a subpopulação de pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R

- Tezacaftor-ivacaftor é indicado para pacientes com mutação F508del homo ou heterozigótica, o perfil genético mais comum dos pacientes com FC, mutação esta que inclui os pacientes mais graves e representa ainda uma necessidade médica não atendida.
- Da população genotipada, 25,91% apresenta perfil genético com indicação para o uso de tezacaftor-ivacaftor.

Historicamente o tratamento de FC baseou-se no controle sintomático. Uma mudança de paradigma ocorreu com o lançamento de medicamentos que atuam na causa da doença, os moduladores de função da proteína CFTR (14). O princípio-ativo do medicamento Kalydeco® (Vertex), ivacaftor, é classificado como um modulador potencializador, pois age aumentando a passagem de íons cloreto pelos canais existentes. Esse medicamento foi aprovado pela Anvisa para o tratamento de FC em pacientes com 6 anos de idade ou mais que apresentam nove mutações de gating (classe III) específicas e foi incorporado ao SUS em dezembro de 2020 (36). O medicamento também é indicado para o tratamento de FC em pacientes com 18 anos de idade ou mais que apresentam uma mutação R117H (que possui defeitos de gating e condutância) (37).

O mais recente modulador de CFTR aprovado pela Anvisa é o Symdeko® (Vertex). Ele conjuga um modulador potencializador (ivacaftor) a um modulador corretor (tezacaftor). Essa “correção” refere-se à atuação sobre o erro no envelopamento da proteína CFTR. É indicado para atender os pacientes homozigotos para a mutação F508del, e atende também pacientes heterozigotos para F508del em combinação com 15 outras mutações (38).

Dados do relatório do REBRAFC mostram que, até 2018, 5.417 indivíduos estavam registrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (9). Dentre os registros com dados de genótipo disponível (80,84%; n=4.379), cerca de metade apresentavam pelo menos uma cópia da mutação F508del (n=51,2%; n=2.241), sendo 23,9% homozigotos e 27,3% heterozigotos para F508del e com pelo menos uma outra mutação causadora de FC não F508del. Dentre as mutações cobertas por Symdeko®, a frequência de P67L foi de 0,01%; as de A455E, S945L, 711+3A→G e D579G foram de 0,02% cada; a de R117C foi de 0,06%; a de D1152H foi de 0,23%; a de 3849+10kbC→T foi de 0,24%; as de L206W e 2789+5G→A foram de 0,37% cada; e a de 3272-26A→G foi 0,90%, sem dados para as demais mutações. Em resumo, o perfil genético sensível à tezacaftor-ivacaftor é apresentado por 25,91% da população genotipada (9).

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA - INFORMAÇÕES SOBRE SYMDEKO®

3.1 Características do medicamento

Symdeko® é apresentado como a embalagem conjunta de comprimidos de combinação em dose fixa de 100 mg de tezacaftor-150 mg de ivacaftor e comprimidos de 150 mg de ivacaftor. Ambos os comprimidos devem ser administrados por via oral. Tezacaftor facilita o processamento celular e o tráfico de formas normais e mutantes de CFTR, para aumentar a quantidade de proteína CFTR madura enviada à superfície celular. O ivacaftor é um potenciador da proteína CFTR que aumenta a probabilidade de abertura do canal na superfície da célula para melhorar o transporte de cloreto. Para a atividade adequada de ivacaftor, a proteína CFTR deve estar presente na superfície da célula. O ivacaftor pode aumentar a quantidade de proteína CFTR na superfície da célula levada pelo tezacaftor, levando a um aumento adicional do transporte de cloreto, quando comparado a qualquer substância ativa sozinha. O efeito combinado do tezacaftor e do ivacaftor é o aumento da quantidade e função da proteína CFTR na superfície celular, resultando no aumento do transporte de cloreto (38).

3.2 Indicação

Symdeko® é indicado ao tratamento da FC em pacientes com 12 anos de idade ou mais que tenham duas cópias da mutação F508del, ou que tenham uma cópia da mutação F508del e pelo menos uma das seguintes mutações no gene da FC: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T (38).

3.3 Posologia

Adultos e pacientes pediátricos com 12 anos ou mais: um comprimido (contendo tezacaftor e ivacaftor) pela manhã e um comprimido (ivacaftor) à noite, com intervalo de aproximadamente 12 horas (38).

3.4 Preço do Medicamento

O preço do medicamento foi extraído da lista de preços de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), sendo utilizado o preço máximo de venda ao governo sem impostos (**Tabela 3**).

O modelo de negócios que a Vertex opera no Brasil é aquele no qual o Governo é o importador direto dos medicamentos que dispõe de imunidade tributária, ou seja, o modelo comercial já praticado não contempla a aplicação dos impostos.

Tabela 3 - Preço de Symdeko® para sua incorporação

	Symdeko®
Preço do medicamento (5% de desconto sobre o PMVG sem impostos)	R\$ 47,501.47*

* Lista de preços de medicamentos (CMED) de 07/06/2021

3.5 Aprovações regulatórias no cenário internacional

Symdeko® foi aprovado por 7 agências regulatórias internacionais, incluindo FDA (Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency), HPFB (Health Products and Food Branch) e TGA (Therapeutic Goods Administration) (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Datas de Aprovação Regulatória Internacional

Agências Internacionais	País	≥12 anos	6-11 anos
FDA	Estados Unidos	Fev 2018	Jun 2019
EMA	União Européia	Out 2018	Nov 2020
MHRA	Reino Unido	Abr 2021	
HPFB	Canada	Jun 2018	
TGA	Austrália	Mar 2019	Abr 2020
Swissmedic	Suíça	Mai 2019	
Pharmaceutical Division	Israel	Set 2019	Abr 2021

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; HPFB: Health Products and Food Branch; TGA: Therapeutic Goods Administration
Fonte : Vertex Dados Internos

4 REVISÃO DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

4.5 Objetivo

O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia e segurança da terapia com tezacaftor-ivacaftor para fibrose cística em pacientes homozigotos para a mutação F508del ou heterozigotos para F508del com alguma mutação aprovada para uso do medicamento no país.

4.6 Pergunta de pesquisa

A terapia com tezacaftor-ivacaftor é eficaz e segura para o tratamento de fibrose cística homozigótica para a mutação F508del ou heterozigótica para essa mutação e com uma outra mutação no gene CFTR responsivo ao tezacaftor-ivacaftor em pacientes com 12 anos de idade ou mais?

Para revisão de literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5 - Pergunta de pesquisa estruturada no formato PICO

P – População	Pacientes com 12 anos ou mais com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del ou heterozigótica para F508del com uma outra mutação no gene CFTR responsivo ao tezacaftor-ivacaftor, virgens de tratamento com moduladores de CFTR
I – Intervenção	tezacaftor-ivacaftor
C – Comparador	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
O – Outcome (desfecho)	Qualquer desfecho de eficácia e segurança
Desenho de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos fase 3, ensaios clínicos fase 3, revisões sistemáticas de estudos observacionais, estudos observacionais (mundo-real)

4.7 Critérios de elegibilidade

4.7.1 Critérios de inclusão

Os estudos que atenderam aos seguintes critérios foram incluídos:

- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ensaios clínicos fase 3, revisões sistemáticas de estudos observacionais ou estudos observacionais (mundo-real) envolvendo pacientes em uso de tezacaftor-ivacaftor para o tratamento da fibrose cística em pacientes com FC com 12 anos de idade ou mais com mutação

F508del em homozigose ou mutação F508del em heterozigose e alguma das seguintes mutações: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T;

- Pacientes virgens de tratamento com moduladores de CFTR;
- Publicações avaliando a eficácia e segurança da terapia com tezacaftor-ivacaftor de acordo com a apresentação e regime posológico aprovado pela Anvisa.

4.7.2 Critérios de exclusão

- Estudos publicados como resumo ou anais de eventos científicos;
- Estudos realizados em grupos étnicos específicos;
- Estudos realizados em outras línguas, além de inglês, espanhol ou português.

4.8 Bases de dados e Estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridades sugerida pela Diretriz de Elaboração de Parecer Técnico-Científico do Ministério da Saúde. As buscas eletrônicas foram realizadas em dezembro de 2020, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Cochrane, MEDLINE via Pubmed, e LILACS.

No desenvolvimento da estratégia de busca, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada banco de dados especificamente (**Tabela 6**). Para a pesquisa, nenhuma palavra ou limite de tempo foi usado. No entanto, na análise dos resultados, apenas estudos relatados em inglês e português foram incluídos. Nenhum critério para comparadores e desfechos foi incluído na estratégia, para que seja mais sensível e menos específico.

Tabela 6 - Termos usados na estratégia de busca

Base de dados	Busca	Resultados
PUBMED	Busca sensibilizada: ECR ("symdeko" OR ("tezacaftor" AND "ivacaftor") OR "Tezacaftor/Ivacaftor" OR "TEZ/IVA") AND (("Cystic fibrosis"[Mesh]) OR "Cystic fibrosis" [TIAB])	117 títulos
LILACS	(tw:(Tezacaftor/Ivacaftor)) AND (tw:(Cystic fibrosis))	1 título
COCHRANE	#1 Tezacaftor #2 Ivacaftor #3 Cystic fibrosis #4 #1 AND #2 #5 #4 AND #3	82 títulos

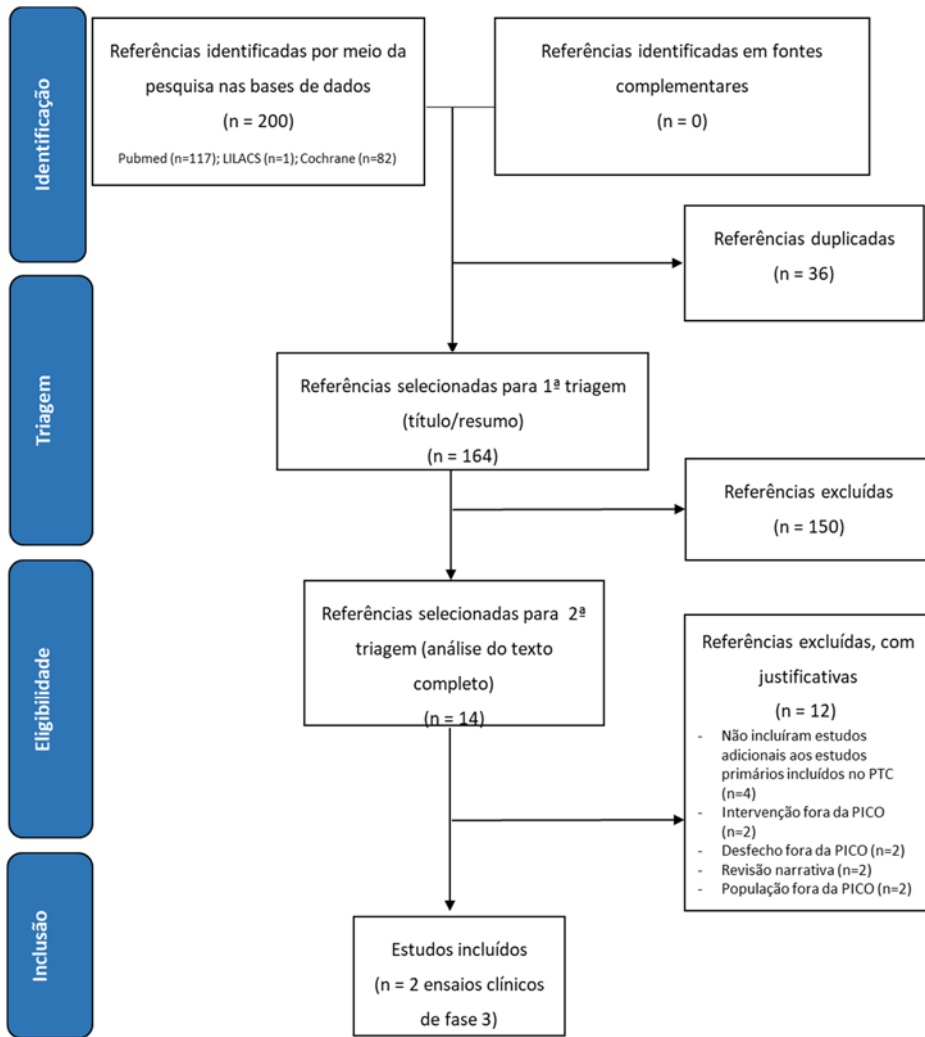
4.9 Resultados

4.9.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 200 títulos foram localizados. Após a remoção das duplicatas, foram obtidos 164 títulos. Os critérios de elegibilidade foram aplicados e dois revisores selecionaram 12 artigos para leitura completa, três revisões sistemáticas (39–41) e dois ensaios clínicos fase 3 (42,43). As revisões sistemáticas foram excluídas por não incluírem nenhum estudo além dos dois ensaios clínicos que foram incluídos, enquanto os demais estudos foram excluídos por avaliarem populações, intervenções ou desfechos que não foram pré-especificados na pergunta PICO (

Figura 6) (Apêndice A). Os estudos incluídos estão descritos em mais detalhes na próxima seção.

Figura 6 - Fluxograma de seleção de artigos





4.9.2 Descrição dos estudos selecionados

Duas publicações relacionadas a ensaios clínicos de fase 3 avaliando parâmetros de eficácia e segurança foram selecionadas. Cada ensaio clínico avaliou uma população, homozigoto ou heterozigoto para F508del. As características detalhadas dos estudos são apresentadas na **Tabela 7**.

Tabela 7 - Caracterização dos estudos incluídos

No	Título	Desenho do estudo	População	No. de pacientes	Duração	Intervenção	Comparador	Desfechos primários
1	Estudo EVOLVE (VX14-661-106) (42)	Ensaio clínico randomizado fase 3, paralelo	Pacientes com idade de 12 anos ou mais com diagnóstico de fibrose cística, homocigotos para mutação F508del	504	24 semanas	Tezacaftor (100mg) uma vez ao dia +ivacaftor (150mg) duas vezes ao dia	Placebo	Eficácia Mudança de ppVEF1 absoluto em 24 semanas Segurança Taxas de Eventos Adversos
2	Estudo EXPAND (VX14-661-108) (43)	Ensaio clínico randomizado fase 3, cross-over	Pacientes com idade de 12 anos ou mais com diagnóstico de fibrose cística, heterocigotos para mutação F508del com mutação de função residual de CFTR	244	8 semanas cada intervenção (24 semanas de tratamento)	Tezacaftor (100mg) uma vez ao dia + ivacaftor (150mg) duas vezes ao dia; ivacaftor (150mg) duas vezes ao dia	Placebo e ivacaftor	Eficácia Mudança de ppVEF1 absoluto em 4 ou 8 semanas Segurança Taxas de Eventos Adversos

ppVEF1: percentual no volume expiratório forçado no primeiro segundo

4.9.3 Homozigotos para F508del – estudo EVOLVE (VX14-661-106)

O estudo EVOLVE foi desenvolvido como um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do tezacaftor em associação ao ivacaftor no tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del. Este estudo foi realizado em 91 centros distribuídos nos Estados Unidos da América, Canadá e Europa, entre janeiro de 2015 e janeiro de 2017 (42).

Para participar do estudo, os pacientes precisavam ter idade igual ou superior a 12 anos, com diagnóstico confirmado de fibrose cística com dois alelos F508del, porcentagem de volume expiratório forçado no primeiro segundo (ppVEF1) entre 40 e 90% durante a triagem, e doença estabelecida de acordo com a avaliação do investigador (42).

Após a triagem, os pacientes foram distribuídos em uma proporção de 1:1 ao grupo experimental, no qual receberam tezacaftor 100 mg uma vez ao dia e ivacaftor 150mg a cada 12 horas (um comprimido de tezacaftor + ivacaftor pela manhã e um comprimido de ivacaftor à noite); ou ao grupo placebo. Os pacientes foram estratificados de acordo com a idade, sexo e nível de volume expiratório forçado no primeiro segundo. Os pacientes receberam tratamento por 24 semanas, e aqueles que completaram este período foram convidados a participar do estudo de extensão aberto por mais 96 semanas em tratamento (42).

Para avaliar a eficácia do tratamento, o desfecho primário considerado foi a variação do percentual no volume expiratório forçado no primeiro segundo (ppVEF1) entre o período inicial e após 24 semanas de tratamento. Como desfechos secundários, o estudo avaliou o volume expiratório forçado no primeiro segundo em diferentes consultas, a frequência de exacerbações da doença, a variação do índice de massa corporal e a variação nos resultados da avaliação usando o questionário de fibrose cística revisado (CFQ-R). Em relação ao perfil de segurança do medicamento, foram avaliados os eventos adversos durante o tratamento, exames físicos e exames laboratoriais (42).

Um total de 510 pacientes foram randomizados. Destes, 509 pacientes receberam o tratamento do estudo; um paciente do grupo placebo não recebeu o tratamento devido à exacerbação pulmonar. Após isso, 504 foram incluídos nas análises de eficácia. No total, 475 pacientes completaram o estudo; 235 no grupo experimental e 240 no grupo placebo. Cinco pacientes não foram incluídos na análise de eficácia devido à falta de testes conclusivos sobre a mutação. Quinze pacientes interromperam o tratamento

devido a eventos adversos; 7 no grupo experimental e 8 no grupo placebo (42). As características dos pacientes são apresentadas na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Características dos pacientes do estudo EVOLVE

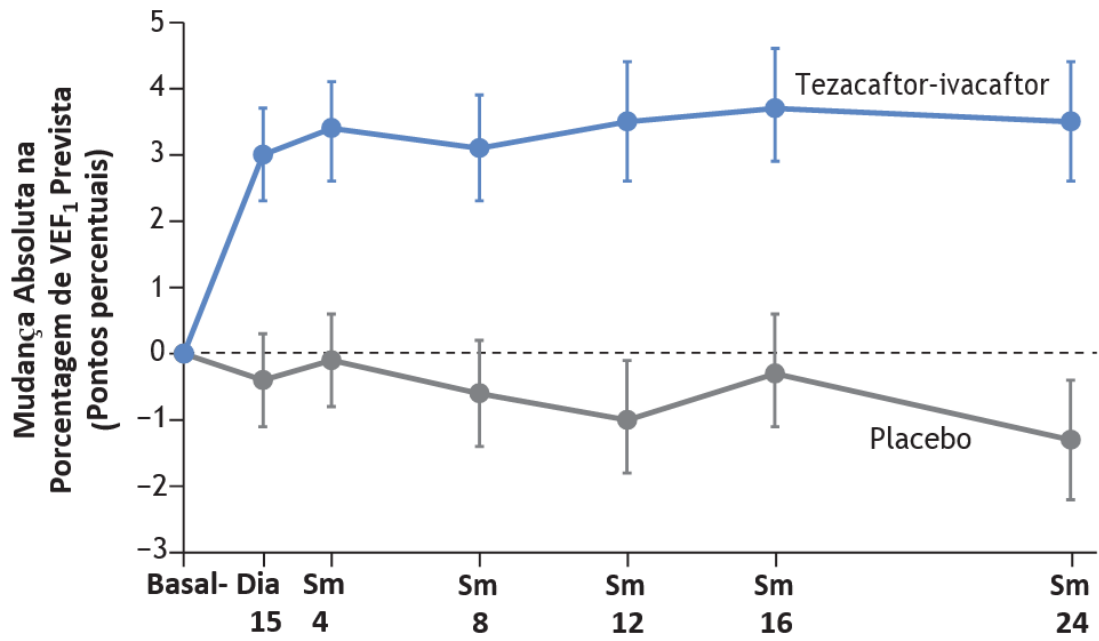
	Placebo (n= 256)	Tezacaftor- ivacaftor (n= 248)
Sexo feminino	125 (48,8)	121 (48,8)
Idade na triagem		
Média	25,7±9,5	26,9±11,2
<18 anos	58 (22,7)	58 (23,4)
≥18 anos	198 (77,3)	190 (76,6)
Região geográfica		
América do Norte	68 (26,6)	59 (23,8)
Europa	188 (73,4)	189 (76,2)
Porcentagem do previsto do VEF1, Média (DP), L	60,4±15,7	59,6±14,7
Categoria da porcentagem do previsto de VEF1		
<40%	24 (9,4)	23 (9,3)
≥40% a <70%	152 (59,4)	157 (63,3)
≥70% ≤90%	73 (28,5)	65 (26,2)
>90%	7 (2,7)	2 (0,8)
Sem dado	0	1 (0,4)
Índice de massa corporal, média (DP), Kg/m²	21,12±2,88	20,96±2,95
Teor de cloreto no suor, média (DP), mmol/L	100,5±10,2	101,3±10,9
Escore do domínio respiratório de CFQ-R*, média (DP)	69,9±16,6	70,1±16,8
Positivo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	182 (71,1)	185 (74,6)

Os valores mais-menos são médias ± desvio-padrão (DP). Não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhuma dessas características. *As pontuações no *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando uma maior qualidade de vida relatada pelo paciente em relação ao estado respiratório. Extraído de Taylor-Cousar et al. (2017) (42).

4.9.3.1 Resultados de eficácia – estudo EVOLVE

A avaliação da eficácia do medicamento mostrou uma diferença estatisticamente significativa na variação da ppVEF1 durante 24 semanas. A diferença da variação média entre os dois grupos foi de 4% (IC95% 3,1 a 4,8; p <0,001); com médias de 3,4% no grupo tezacaftor-ivacaftor e -0,6% no grupo placebo (**Figura 7**). O tratamento também foi eficaz quando os desfechos secundários foram analisados (**Tabela 9 e Figura 8**) (42).

Figura 7 - Resultado do desfecho primário do estudo EVOLVE



Fonte: Extraído de Taylor-Cousar et al. (2017) (42)

Tabela 9 - Resultados de eficácia para desfechos primários e secundários do estudo EVOLVE

Desfechos	Placebo (N= 256)	Tezacaftor- Ivacaftor (N= 248)	Diferença (IC95%)	Valor-P
Desfecho primário				
Varição absoluta de ppFEV1 no início e após 24 semanas (IC95%)	-0,6 (-1,3 a 0,0)	3,4 (2,7 a 4,0)	4,0 (3,1 a 4,8)	<0,001
Principais desfechos secundários				
Varição relativa de pp FEV1 do início até a 24 semana (IC95%) - %	-0,5 (-1,7 a 0,6)	6,3 (5,1 a 7,4)	6,8 (5,3 a 8,3)	<0,001
Exacerbações pulmonares até a 24 semana Número de eventos (taxa anual)	122 (0,99)	78 (0,64)	0,65 (0,48 a 0,88) †	0,005
Varição absoluta no índice de massa corporal no início até 24 semanas (IC95%)	0,12 (0,03 a 0,22)	0,18 (0,08 a 0,28)	0,06 (-0,08 a 0,19)	0,41
Varição absoluta do início até 24 semanas no CFQ-R (IC95%)	-0,1 (-1,6 a 1,4)	5,0 (3,5 a 6,5)	5,1 (3,2 a 7,0)	-
Outros desfechos secundários				
Varição absoluta no início até 24 semanas no índice de massa corporal por Z-score de idade (IC95%)	-0,02 (-0,10 a 0,06)	-0,06 (-0,14 a 0,02)	-0,04 (-0,15 a 0,07)	-
Varição absoluta no início até 24 semanas na concentração de cloreto no suor (IC95%) - mmol/L	0,2 (-0,8 a 1,2)	-9,9 (-10,9 a -8,9)	-10,1 (-11,4 a -8,8)	-

Fonte: Taylor-Cousar et al. (2017) (42)

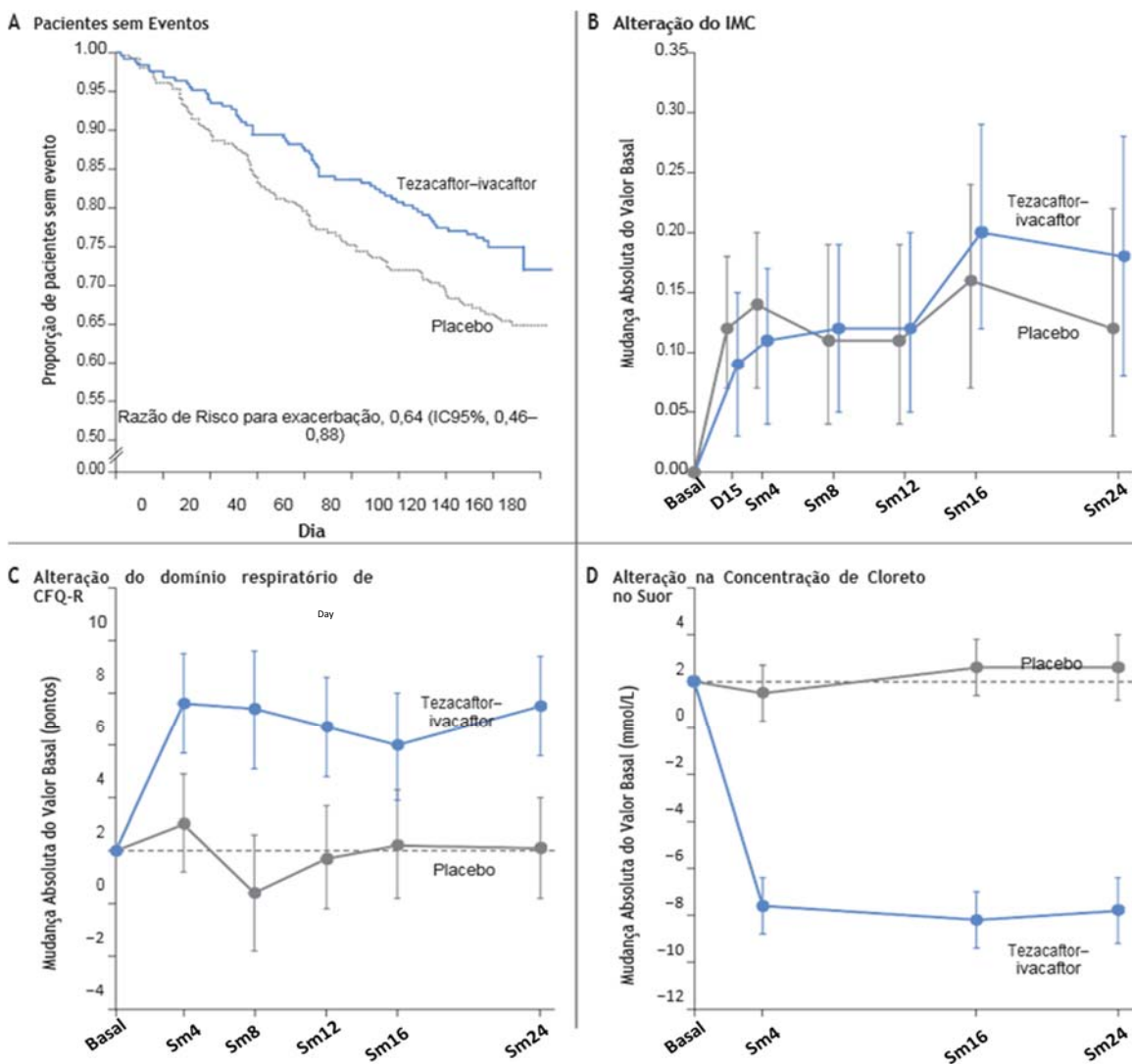
CFR-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, DP: Desvio-padrão

* Os dados são de médias mínimos quadrados com intervalo de confiança de 95%, exceto para o número de pacientes com exacerbações pulmonares até a semana 24, para os quais são apresentados o número de eventos e a taxa estimada de eventos anualizados. A variação é a diferença média de mínimos quadrados entre o grupo de tezacaftor-ivacaftor e o grupo placebo com base no modelo de efeitos mistos para medidas repetidas, exceto pelo número de exacerbações pulmonares, para as quais a razão de taxa foi apresentada. Valores de P são para comparações entre os grupos em todos os casos. Os valores P são fornecidos para as comparações listadas até que a hierarquia de teste para significância estatística seja quebrada.

† A diferença entre grupos é expressa como uma taxa. A análise foi baseada em um modelo de regressão binomial negativo (48 semanas por ano foram usadas para calcular a taxa de eventos).

‡ Os dados incluíam apenas pacientes com menos de 20 anos de idade no início do estudo (76 pacientes no grupo placebo e 80 pacientes no grupo tezacaftor - ivacaftor).

Figura 8 - Resultados de desfechos secundários do estudo EVOLVE

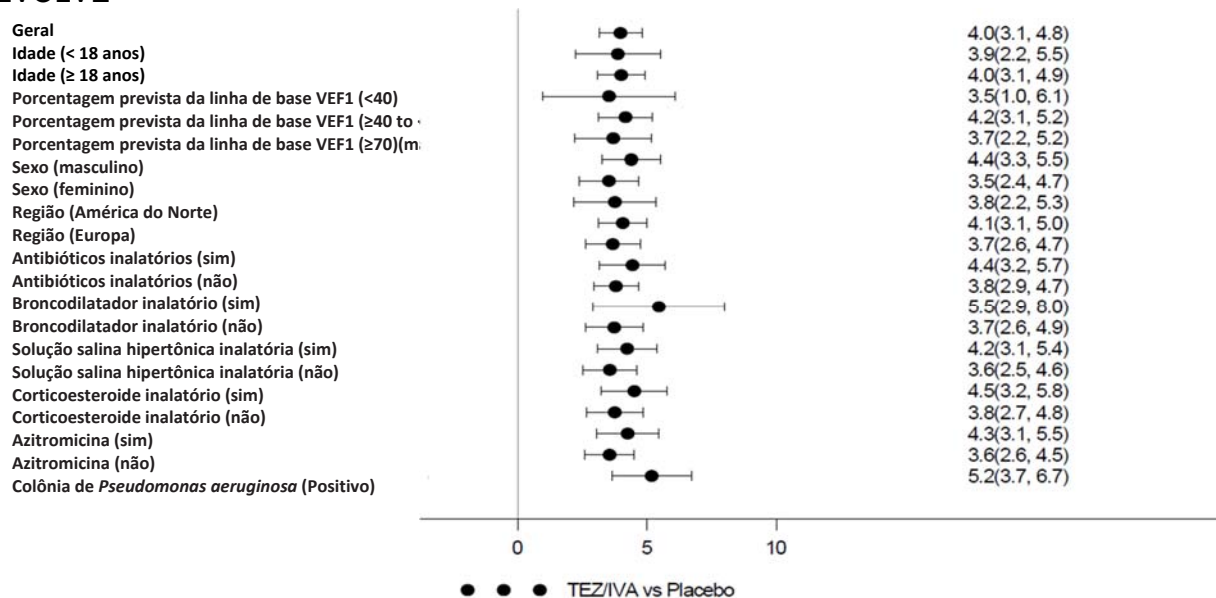


Fonte: Extraído de Taylor-Cousar et al. (2017) (42)

O painel A mostra a proporção de pacientes que estavam livres de eventos de exacerbação pulmonar. O painel B mostra as mudanças absolutas da linha de base no IMC (o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros). O painel C mostra a mudança absoluta da linha de base no escore do domínio respiratório no CFQ-R; os escores variam de 0 a 100, com escores mais altos indicando maior qualidade de vida relatada pelo paciente em relação ao estado respiratório. O painel D mostra a concentração de cloreto de suor; uma redução indica melhoria na função CFTR. Os dados nos painéis B, C e D são mínimos quadrados e as barras | indicam intervalos de confiança de 95%; a linha tracejada nos Painéis C e D indica que não há alteração no valor da linha de base.

Benefício significativo, comparado ao tratamento atual com o modulador não-CFTR, incluindo broncodilatadores, mucoativos e antibióticos, foi justificado pelo fato de que toda a população de tezacaftor-ivacaftor, incluindo placebo, permanece em tratamento padrão não-modulador. Este subgrupo mostrou melhora no ppVEF1 em todos os subgrupos, independentemente do uso concomitante de drogas para FC (**Figura 9**) (42).

Figura 9 - Análise de subgrupos para variação absoluta de ppVEF1 do estudo EVOLVE



Fonte: Extraído de Taylor-Cousar et al. (2017) (42)

4.9.3.2 Resultados de segurança – estudo EVOLVE

Em relação ao perfil de segurança do medicamento, observou-se frequência aceitável de eventos adversos. No geral, 92% dos pacientes relataram pelo menos um evento adverso; 90,4% e 95% dos pacientes nos grupos experimental e placebo relataram eventos adversos, respectivamente. A grande maioria dos eventos adversos foi classificada como leve ou moderada - aproximadamente 82,7% - no entanto, um número maior de eventos adversos graves foi observado no grupo placebo comparado ao grupo experimental (18,2% e 12,4%, respectivamente) (**Tabela 10**) (42).

Tabela 10 - Resultados de segurança do estudo EVOLVE

Evento	Placebo (N=258)	Tezacaftor- ivacaftor (N=251)
	Número de pacientes (%)	
Qualquer evento adverso	245 (95,0)	227 (90,4)
Evento adverso relacionado ao tratamento em estudo*	66 (25,6)	64 (25,5)
Gravidade máxima de evento adverso		
Leve	99 (38,4)	114 (45,4)
Moderada	117 (45,3)	91 (36,3)
Grave	29 (11,2)	21 (8,4)
Risco a vida†	0	1 (0,4)
Evento adverso grau 3 ou grau 4	29 (11,2)	22 (8,8)
Evento adverso grave	47 (18,2)	31 (12,4)
Evento adverso grave relacionado ao tratamento em estudo	3 (1,2)	5 (2,0)
Evento adverso que levou à descontinuação	8 (3,1)	7 (2,8)
Evento adverso que levou ao óbito	0	0
Eventos adversos mais comuns		
Exacerbação pulmonar infecciosa da fibrose cística	96 (37,2)	75 (29,9)
Tosse	84 (32,6)	66 (26,3)
Dor de cabeça	37 (14,3)	44 (17,5)
Nasofaringite	39 (15,1)	42 (16,7)
Aumento da produção de expectoração	42 (16,3)	36 (14,3)
Pirexia	32 (12,4)	28 (11,2)
Hemoptise	35 (13,6)	26 (10,4)
Dor orofaríngea	29 (11,2)	22 (8,8)
Fadiga	31 (12,0)	16 (6,4)

* A determinação da relação com o regime experimental foi realizada pelos pesquisadores.

† Um paciente no grupo de tezacaftor-ivacaftor apresentou um grave efeito adverso de hemoptise com risco de vida.

‡ Os eventos adversos mais comuns foram aqueles que ocorreram em mais de 10% dos pacientes em qualquer grupo de estudo.

4.9.3.3 Conclusões do estudo EVOLVE

Este ensaio de 24 semanas mostrou a eficácia e segurança do tezacaftor-ivacaftor em pacientes com 12 anos de idade ou mais com fibrose cística homozigotos para a mutação CFTR F508del.

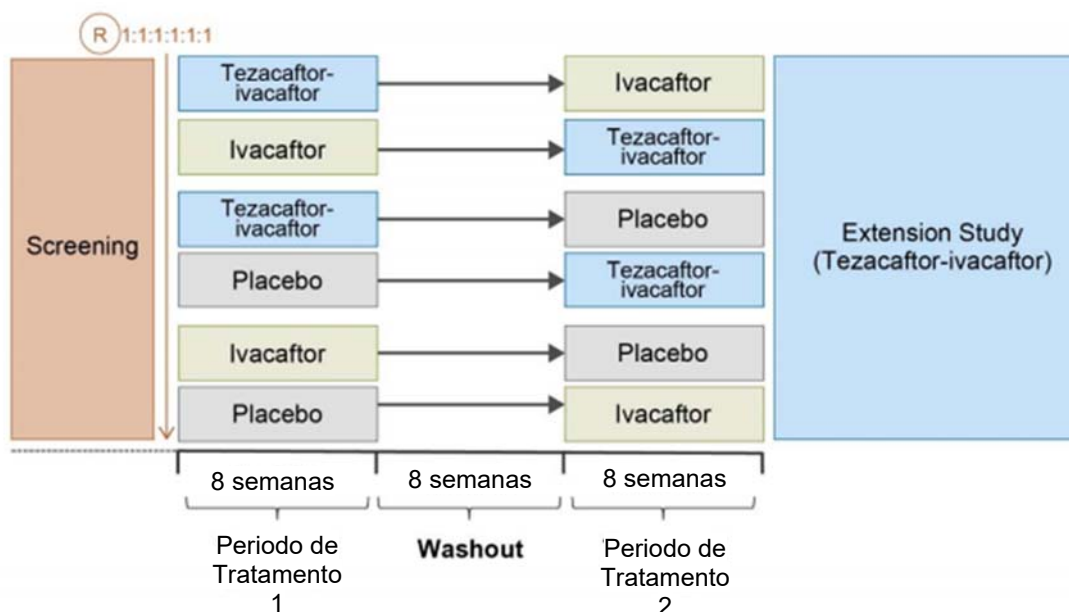
4.9.4 Heterozigotos para F508del – estudo EXPAND (VX14-661-108)

O estudo EXPAND teve como principal objetivo comparar a eficácia e segurança do tratamento combinado de tezacaftor e ivacaftor com o tratamento com ivacaftor em monoterapia, em pacientes heterozigotos para a mutação F508del. Este estudo foi classificado como um ensaio clínico randomizado, duplo cego, cruzado, multicêntrico, controlado por placebo, e de fase 3. O estudo foi conduzido em 86 centros diferentes da Austrália, Europa, Israel e América do Norte, de março de 2015 a fevereiro de 2017 (43).

O estudo incluiu para análise pacientes com 12 anos ou mais, com diagnóstico de fibrose cística heterozigotos para a mutação F508del; ou seja, possuíam um alelo com a mutação F508del e outro com mutação sensível a tezacaftor-ivacaftor ou mutação no gene CFTR sensível a tezacaftor-ivacaftor baseado em dados *in vitro* e/ou evidência clínica. Além disso, como no estudo anterior, os pacientes também precisavam apresentar o volume expiratório forçado no primeiro segundo na triagem de 40% a 90%, quadro estável da doença e concentração de cloreto no suor de 60 mmol/Litro. Os pacientes foram excluídos caso apresentassem exames laboratoriais anormais, infecção do trato respiratório, exacerbações ou alterações na terapia de base 28 dias antes do início do tratamento do estudo (43).

Neste estudo cruzado, os pacientes receberam pelo menos dois dos três seguintes tratamentos: tezacaftor 100mg uma vez ao dia + ivacaftor 150mg duas vezes ao dia; ivacaftor monoterapia 150mg duas vezes ao dia; ou placebo. O estudo inclui um período de triagem de 6 semanas seguidos por dois tratamentos de 8 semanas cada, separados por um período de *washout* de 8 semanas. Os pacientes foram estratificados de acordo com a idade, percentual de volume expiratório forçado no primeiro segundo, e classificação da função residual do CFTR. Os pacientes elegíveis foram alocados em uma proporção de 1:1:1:1:1, de acordo com as possíveis sequencias de tratamento e, para aqueles que completaram o tratamento por 24 semanas, estes foram convidados a participar do estudo de extensão do tratamento por mais 96 semanas (**Figura 10**) (43).

Figura 10 - Desenho do estudo EXPAND



Fonte: Extraído do Supplementary Appendix de Rowe et al., 2017 (43)

Para avaliar a eficácia do tratamento, o desfecho primário considerado foi a variação do percentual de volume expiratório forçado no primeiro segundo entre o nível basal e após 4 e 8 semanas de tratamento. Como desfecho secundário, o estudo também avaliou a variação nos resultados da avaliação utilizando o questionário *cystic fibrosis questionnaire-revised* (CFQ-R), que avalia a qualidade de vida relacionada ao status respiratório do paciente. Em relação ao perfil de segurança do medicamento, foram avaliados os eventos adversos durante o tratamento, exames físicos e laboratoriais (43).

No estudo, foram randomizados 248 pacientes; destes 234 pacientes completaram o estudo. Dois pacientes foram considerados não elegíveis antes de receber o tratamento. A **Tabela 11** apresenta as características dos pacientes avaliados. Na análise de eficácia, os resultados não apresentaram efeitos de *carryover* entre os tratamentos um e dois (43).

Tabela 11 - Características dos participantes de EXPAND

	Placebo (n= 80)	Ivacaftor (n= 81)	Tezacaftor- ivacaftor (n= 83)	Total (n= 244)
Sexo feminino	46 (57,5)	40 (49,4)	48 (57,8)	134 (54,9)
Idade na triagem				
Média (DP), anos	32,6 (13,9)	36,3 (15,2)	35,6 (13,5)	34,8 (14,2)
<18 anos	11 (13,8)	12 (14,8)	11 (13,3)	34 (13,9)
≥18 anos	69 (86,3)	69 (85,2)	72 (86,7)	210 (86,1)
Região geográfica				
América do Norte	39 (48,8)	36 (44,4)	45 (54,2)	120 (49,2)
Europa^a	41 (51,3)	45 (55,6)	38 (45,8)	124 (50,8)
Categoria de mutação de função residual				
Classe V <i>splice</i> não canônico	48 (60,0)	48 (59,3)	50 (60,2)	146 (59,8)
Classes II a IV função residual	32 (40,0)	33 (40,7)	33 (39,8)	98 (40,2)
Porcentagem do previsto do VEF1, Média (DP), L	62,1 (14,0)	62,8 (14,6)	61,8 (14,9)	62,3 (14,5)
Categoria da porcentagem do previsto de VEF1				
<40%	6 (7,5)	8 (9,9)	8 (9,6)	22 (9,0)
≥40% a <70%	48 (60,0)	46 (56,8)	48 (57,8)	142 (58,2)
≥70% ≤90%	25 (31,3)	26 (32,1)	25 (30,1)	76 (31,2)
>90%	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (2,4)	4 (1,6)
Índice de massa corporal, média (DP), Kg/m²	24,56 (5,04)	24,51 (5,50)	23,61 (4,63)	24,22 (5,06)
Teor de cloreto no suor, média (DP), mmol/L	70,7 (24,0)*	74,9 (24,3)	64,1 (28,9)**	69,9 (26,1)
Escore do domínio respiratório de CFQ-R, média (DP)	67,8 (17,5)	70,0 (17,7)	66,5 (17,9)	68,1 (17,7)

Continua

Tabela 11 - Características dos participantes de EXPAND / continuação

	Placebo (n= 80)	Ivacaftor (n= 81)	Tezacaftor- ivacaftor (n= 83)	Total (n= 244)
Medicamentos em uso^b				
Alfadornase	54 (67,5)	49 (60,5)	47 (56,6)	150 (61,5)
Antibiótico inalatório	23 (28,8)	27 (33,3)	26 (31,3)	76 (31,2)
Azitromicina	38 (47,5)	31 (38,3)	32 (38,6)	101 (41,4)
Broncodilador	71 (88,8)	68 (84,0)	74 (89,2)	213 (87,3)
Broncodilatador inalatório	71 (88,8)	67 (82,7)	74 (89,2)	212 (86,9)
Solução salina hipertônica inalatória	39 (48,8)	36 (44,4)	43 (51,8)	118 (48,4)
Corticosteroides inalatórios	45 (56,3)	48 (59,3)	50 (60,2)	143 (58,6)
Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dentro de 2 meses antes da triagem				
Positivo	48 (60,0)	45 (55,6)	52 (62,7)	145 (59,4)
Negativo	32 (40,0)	36 (44,4)	31 (37,3)	99 (40,6)
Insuficiência pancreática^c				
Sim	11 (13,8)	11 (13,6)	11 (13,3)	33 (13,5)
Não	56 (70,0)	61 (75,3)	60 (72,3)	177 (72,5)

Valores são n (%) a não ser onde indicado diferente. CFQ-R= Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. SD= desvio-padrão. VEF1= volume expiratório forçado em 1 segundo.

^aIsrael e Austrália foram categorizados na Europa.

^bInclui medicamentos iniciados antes da primeira dose do medicamento do estudo no estudo e continuados durante o primeiro período de tratamento.

^cA insuficiência pancreática é definida como elastase-1 fecal <200 µg g.

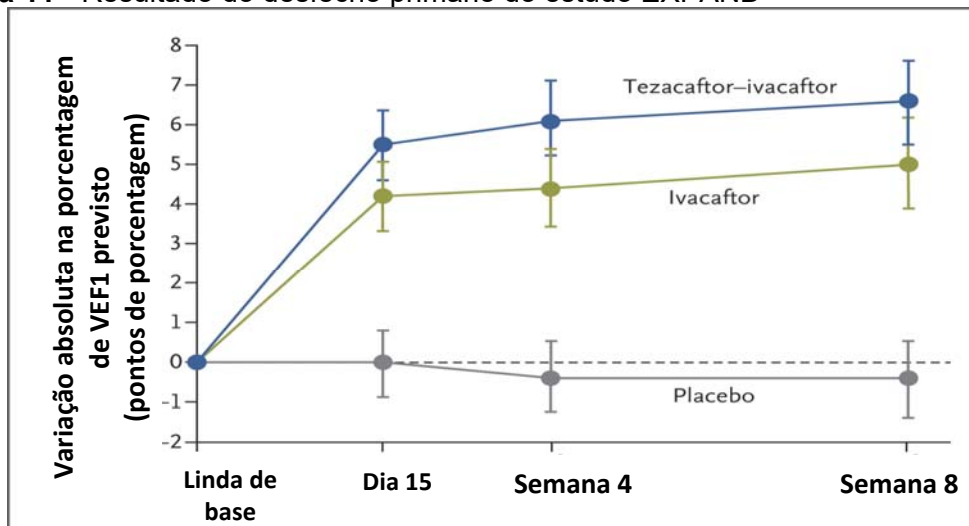
*n= 79, ** n= 81

Extraído de Rowe et al. (2017) (43)

4.9.4.1 Resultados de eficácia – estudo EXPAND

Os tratamentos experimentais com tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor monoterapia apresentaram efeitos benéficos em relação ao placebo. A média da diferença da mudança de ppVEF1 entre o tratamento tezacaftor-ivacaftor foi de 6,8% (IC95% 5,7 a 7,8; p<0,001) comparado ao placebo (**Figura 11**). A descrição dos resultados dos desfechos de eficácia primários e secundários estão descritos na **Tabela 12** (43).

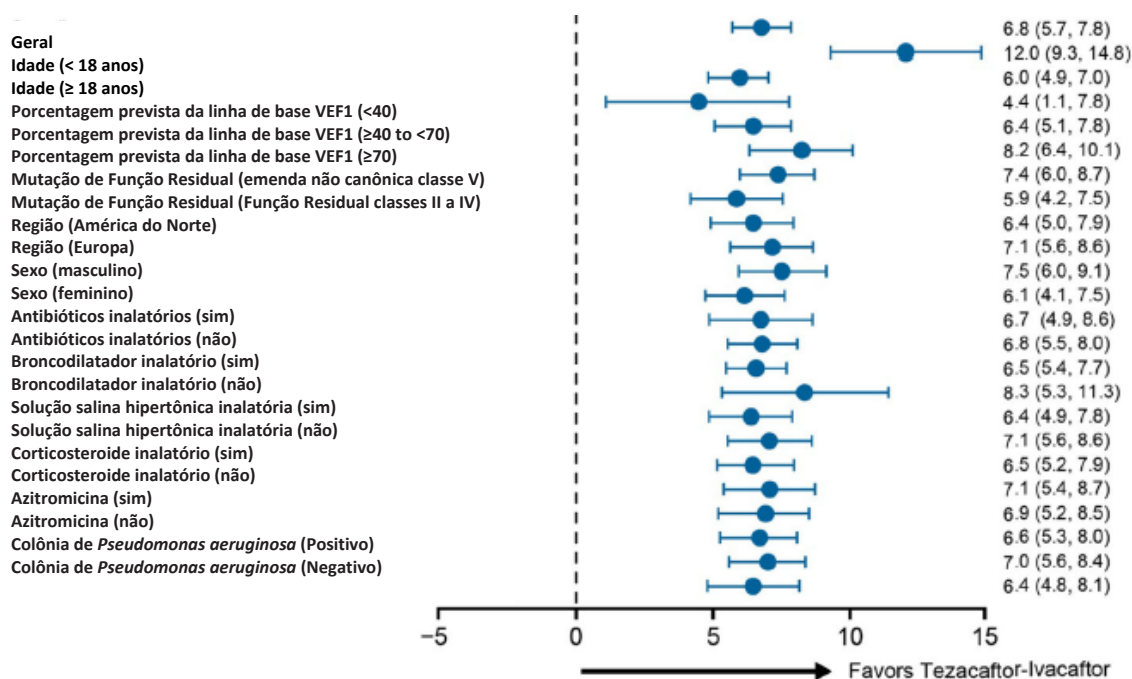
Figura 11 - Resultado do desfecho primário do estudo EXPAND



Fonte: Extraído de Rowe et al. (2017) (43)

Com relação a subgrupos de pacientes, foi observado benefício do uso de tezacaftor-ivacaftor com relação ao desfecho primário (ppVEF1) independentemente da idade, sexo, função pulmonar basal, região, uso de medicamentos comuns para fibrose cística, colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e grupo de mutação (**Figura 12**) (43).

Figura 12 - Descrição dos resultados do desfecho primário para tezacaftor-ivacaftor vs. placebo de acordo com os subgrupos



Fonte: Extraído de Rowe et al. (2017) (43)

Tabela 12 - Resultados de eficácia do estudo EXPAND

Desfecho	Ivacaftor (N=156) vs. Placebo (N=161)	Tezacaftor-Ivacaftor (N=161) vs. Placebo (N=161)	Tezacaftor-Ivacaftor (N=161) vs. Ivacaftor (N=156)
	Diferença média dos mínimos quadrados (IC95%)		
Desfecho primário			
Variação absoluta em ppVEF1 - %	4,7 (3,7 a 5,8) (P<0,001)	6,8 (5,7 a 7,8) (P<0,001)	2,1 (1,2 a 2,9) (P<0,001)
Desfecho secundário principal			
Escore de CFR-R - domínio respiratório - pontos	9,7 (7,2 a 12,2) (P<0,001)	11,1 (8,7 a 13,6) (P<0,001)	1,4 (-1,0 a 3,9) (0,26)
Outros desfechos secundários			
Variação relativa de ppVEF1 - %	8,1 (6,3 a 9,9) (P<0,001)	11,4 (9,6 a 13,2) (P<0,001)	3,3 (1,8 a 4,8)
Variação absoluta de cloreto no suor - mmol/L	-4,5 (-6,7 a -2,3) (P<0,001)	-9,5 (-11,7 a -7,3) (P<0,001)	-5,1 (-7,0 a -3,1) (P<0,001)
Desfechos exploratórios			
Número de exacerbações pulmonares			
Número de eventos	20	9	11
Taxa estimada de eventos por ano	0,63	0,29	0,34
Rate ratio vs. Placebo - IC95%	-	0,46 (0,21, 1,01) (P=0,05)	0,54 (0,26, 1,13) (P=0,10)
Fecal elastase-1			
No.	127	118	129
Média da alteração absoluta da concentração de elastase-1 fecal (µg/g) nas semanas 4 e 8	-23,1 (85,9)	-16,1 (80,6)	-3,4 (68,5)
Tripsinogênio imunorreativo (ng/mL)			
No.	146	149	150
Mudança absoluta no tripsinogênio imunorreativo na semana 8, (ng/mL), média (DP)	-2,1 (31,8)	-23,2 (36,4)	-18,1 (24,5)

CFR-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, DP: Desvio-padrão

*Desfechos refletem a mudança na linha de base ou média do escore na semana 4 e semana 8 em cada período de intervenção. Número de pacientes mostra o total de pacientes por grupo intervenção.

Abordagem de *gatekeeping* não foi aplicado na análise, portanto estatisticamente significativo não pode ser utilizado. Extraído de Rowe et al. (2017) (43)

4.9.4.2 Resultados de segurança – estudo EXPAND

A incidência de eventos adversos foi semelhante nos diferentes tratamentos. A maioria dos pacientes reportaram eventos adversos de grau leve ou moderado; não foram identificados eventos adversos que resultaram em morte e apenas poucos eventos adversos classificados como severos ou de risco de morte foram relatados. A maior parte dos eventos adversos reportados foram considerados relacionados a manifestações da doença (**Tabela 13**) (43).

Tabela 13 - Resultados de segurança do estudo EXPAND

Evento	Placebo (N=162)	Ivacaftor (N=157)	Tezacaftor- Ivacaftor (N=162)
	Número de pacientes (%)		
Total de eventos adversos	447	342	422
Qualquer evento adverso	126 (77,8)	114 (72,6)	117 (72,2)
Evento adverso relacionado ao tratamento em estudo*	38 (23,5)	31 (19,7)	37 (22,8)
Gravidade máxima de evento adverso			
Leve	63 (38,9)	55 (35,0)	58 (35,8)
Moderada	54 (33,3)	51 (32,5)	55 (34,0)
Grave	8 (4,9)	8 (5,1)	4 (2,5)
Risco a vida	1 (0,6)†	0	0
Evento adverso grau 3 ou grau 4	9 (5,6)	8 (5,1)	4 (2,5)
Evento adverso grave	14 (8,6)	10 (6,4)	8 (4,9)
Evento adverso grave relacionado ao tratamento em estudo	2 (1,2)	2 (1,3)	0
Evento adverso que levou à descontinuação	1 (0,6)‡	2 (1,3)‡	0
Evento adverso que levou ao óbito	0	0	0

Continua

Tabela 13 - Resultados de segurança do estudo EXPAND / continuação

Evento	Placebo (N=162)	Ivacaftor (N=157)	Tezacaftor- Ivacaftor (N=162)
	Número de pacientes (%)		
Eventos adversos mais comuns*			
Exacerbação pulmonar infecciosa da FC	31 (19,1)	20 (12,7)	21 (13,0)
Tosse	30 (18,5)	17 (10,8)	23 (14,2)
Fadiga	16 (9,9)	7 (4,5)	12 (7,4)
Hemoptise	14 (8,6)	17 (10,8)	12 (7,4)
Dor de cabeça	13 (8,0)	11 (7,0)	19 (11,7)
Pirexia	12 (7,4)	2 (1,3)	8 (4,9)
Dispneia	11 (6,8)	3 (1,9)	9 (5,6)
Escarro aumentado	11 (6,8)	12 (7,6)	14 (8,6)
Diarreia	10 (6,2)	5 (3,2)	13 (8,0)
Náusea	10 (6,2)	3 (1,9)	9 (5,6)
Dor orofaríngea	9 (5,6)	7 (4,5)	9 (5,6)
Congestão nasal	9 (5,6)	3 (1,9)	6 (3,7)
Nasofaringite	5 (3,1)	6 (3,8)	13 (8,0)
Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea	5 (3,1)	8 (5,1)	6 (3,7)

* Eventos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes em qualquer grupo

† Um paciente apresentou vários eventos adversos com risco de vida (alterações do estado mental, insuficiência respiratória aguda, pneumotórax, exacerbação pulmonar infecciosa da FC e pneumonia), cada um considerado grave. O medicamento do estudo foi interrompido e o paciente concluiu o estudo.

‡ Um paciente interrompeu o placebo para eventos adversos de fadiga, dor orofaríngea, tosse produtiva e respiração anormal. Um paciente interrompeu o tratamento e/ou o estudo durante ou após o tratamento com ivacaftor para aumento da creatinina fosfoquinase. Um paciente teve o evento adverso após a última dose, mas a ação tomada foi a descontinuação do tratamento.

Extraído de Rowe et al. (2017) (43)

4.9.4.3 Conclusões do estudo EXPAND

Os resultados do estudo EXPAND demonstram a segurança e eficácia do tratamento com tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor e a eficácia maior de tezacaftor-ivacaftor sobre ivacaftor na população de pacientes com fibrose cística heterozigótica para F508del e uma segunda mutação de CFTR com função residual.

4.9.5 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés de ambos os estudos, EVOLVE (42) e EXPAND (43) revelou risco de viés incerto para viés de seleção, pois não foi relatado como foi realizado o sigilo

da alocação. Para os outros vieses avaliados, ambos os estudos apresentaram baixo risco (**Tabela 14**).

A avaliação do nível da evidência pelo GRADE revelou que os resultados obtidos para os desfechos de eficácia e segurança são confiáveis e possuem qualidade moderada, sendo rebaixado em um nível devido às “limitações metodológicas” (**Tabela 15**).

Tabela 14 - Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane

Critério	EVOLVE (42)	EXPAND (43)
Geração da sequência de alocação (Viés de seleção)	+	+
Sigilo da alocação (viés de seleção)	●	●
Cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho)	+	+
Cegamento dos avaliadores (viés de detecção)	+	+
Dados de desfechos incompletos (viés de atribuição)	+	+
Reporte seletivo de desfechos (viés de informação)	+	+

● - baixo risco de viés; ● - risco de viés incerto; ● - alto risco de viés

Tabela 15 - Classificação da qualidade da evidência pelo GRADE

Desfecho	Classificação da evidência
Desfechos de eficácia (ppVEF1, cloreto no suor, qualidade de vida)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos de segurança e outros (eventos adversos)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

4.9.6 Evidências complementares de eficácia e segurança (artigo publicado após da data de busca da literatura) – Heterozigotos ou homozigotos para F508del - estudo EXTEND (VX14-661-110)

EXTEND (44) foi um estudo de 96 semanas, fase 3, aberto e multicêntrico (170 centros na Austrália, Europa, América do Norte e em Israel) que avaliou a segurança, tolerabilidade e eficácia em longo prazo do tezacaftor-ivacaftor em participantes que completaram um dos seis estudos de tezacaftor-ivacaftor (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Estudos originais dos pacientes de EXTEND

Estudo	Genótipo	Desenho do estudo
VX13-661-103 (NCT02070744)	Homozigoto para F508del	Fase 2, randomizado
VX14-661-106 (NCT02347657) - EVOLVE (42)	Homozigoto para F508del	Fase 3
VX14-661-107 (NCT02516410) (45)	F508del/mutação de função mínima	Fase 3
VX14-661-108 (NCT02392234) - EXPAND (43)	F508del/mutação residual	Fase 3
VX14-661-109 (NCT02412111) (46)	F508del/mutação <i>gating</i> ou F508del/mutação Arg117His	Fase 3
VX14-661-111 (NCT02508207)	Homozigoto para F508del	Fase 2, randomizado

Os participantes possuíam 12 ou mais anos de idade, com diagnóstico de fibrose cística e eram homozigotos ou heterozigotos para a mutação do CFTR F508del. Os participantes receberam 100 mg de tezacaftor, uma vez ao dia, e 150 mg de ivacaftor, uma vez a cada 12 horas por até 96 semanas, ambos por via oral.

O desfecho primário foi segurança e tolerabilidade. Os desfechos secundários foram mudanças na função pulmonar, parâmetros nutricionais e escores de sintomas respiratórios; exacerbações pulmonares; e parâmetros farmacocinéticos. As análises de eficácia foram realizadas para todos os participantes e separadamente para os provenientes do estudo EXPAND, divididos nos grupos 106/110 (homozigotos para F508del, F/F) e 108/110 (F508del/mutação de função residual, F/RF), que incluíram, respectivamente, todos os participantes dos estudos 661-106 (F/F) e 661-108 (F/RF).

Entre 31 de agosto de 2015 a 31 de maio de 2019, 1.042 participantes receberam pelo menos uma dose de tezacaftor-ivacaftor e foram incluídos na análise de segurança. Cerca de 24% dos participantes que concluíram os estudos 661-107 (F508del/mutação de função mínima, F/MF) ou 661-109 (F/*gating* ou F/Arg117His) foram descontinuados do EXTENT quando os resultados dos estudos originais mostraram que tezacaftor-ivacaftor não foi eficaz em participantes com tais mutações. As características dos participantes são apresentadas na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Dados demográficos dos participantes e características básicas nos conjuntos de eficácia

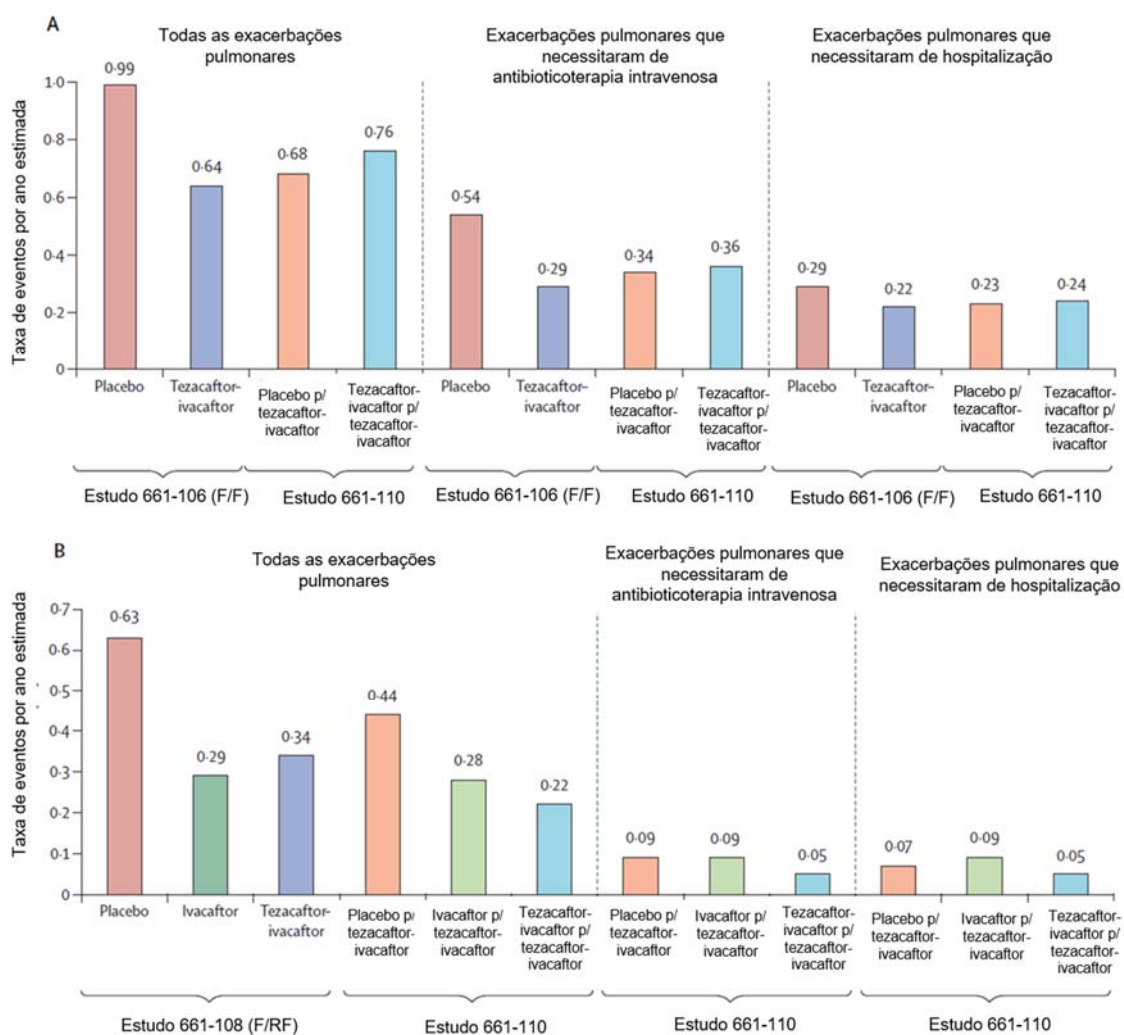
	Conjunto de eficácia de 106/110 (F/F; n= 459)	Conjunto de eficácia de 108/110 (F/RF; n= 226)
Idade na triagem	26,1 (10,4)	35,1 (14,2)
Idade ≥18 anos de idade na triagem	350 (76%)	194 (86%)
Sexo		
Feminino	222 (48%)	121 (54%)
Masculino	237 (52%)	105 (46%)
Raça		
Branca	454 (99%)	221 (98%)
Negra ou Afro-americana	1 (<1%)	2 (<1%)
Asiática	2 (<1%)	0
Nativo Americano ou Nativo do Alasca	0	1 (<1%)
Não coletada de acordo com regulamentação regional	0	1 (<1%)
Outra	2 (<1%)	1 (<1%)
Índice de Massa Corporal, Kg/m ²	21,00 (2,94)	24,21 (5,00)
Porcentagem do previsto de VEF1*, pontos percentuais	60,0 (15,1)	62,2 (14,5)
Categoria de porcentagem do previsto de VEF1*		
<40%	42 (9%)	20 (9%)
≥40% a <70%	283 (62%)	132 (58%)
≥70% a ≤90%	125 (27%)	70 (31%)
>90%	8 (2%)	4 (2%)

Os dados são a média (desvio-padrão) ou n (%). F/F = homocigoto para a mutação CFTR F508del. F/RF = heterocigoto para a mutação CFTR F508del e uma mutação CFTR de função residual. * Calculado usando as equações de Wang e Hankinson.

4.9.6.1 Resultados de eficácia – estudo EXTEND

Todos os participantes que iniciaram o tezacaftor-ivacaftor (n= 459 F/F e 226 F/RF) apresentaram melhorias nos desfechos de eficácia consistentes com os estudos anteriores; as melhorias na função pulmonar e nos parâmetros nutricionais. As reduções nas exacerbações pulmonares observadas nos grupos tezacaftor-ivacaftor nos estudos originais foram geralmente mantidas no estudo EXTEND por 96 semanas adicionais (**Figura 13**).

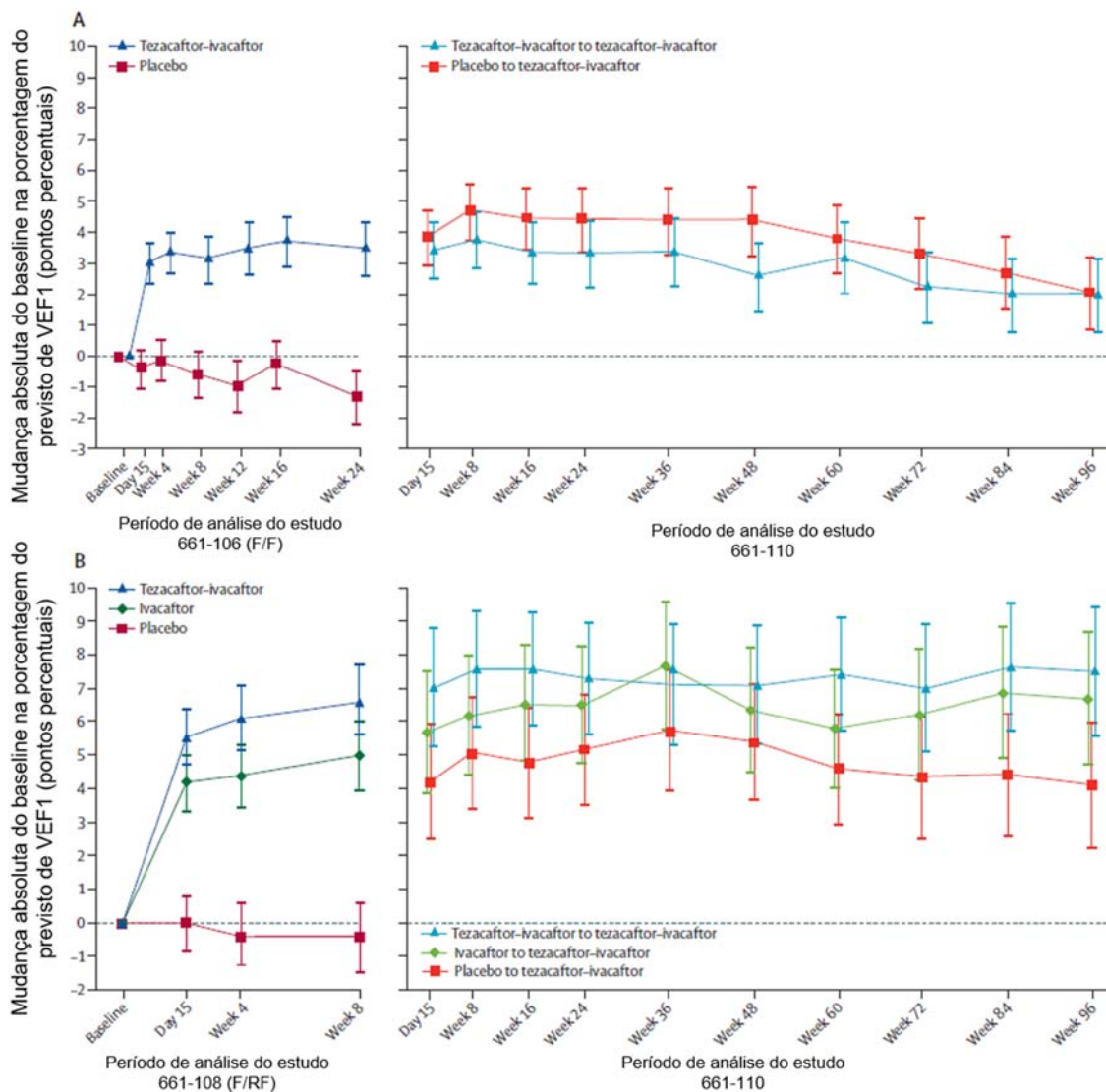
Figura 13 - Taxas de exacerbação pulmonar nos conjuntos de análise de exacerbação pulmonar 106/110 (F/F; A) e 108/110 (F/RF; B)



A taxa de exacerbação pulmonar anual foi calculada com base em 48 semanas em um ano. As taxas de eventos de exacerbação pulmonar nos grupos placebo e tezacaftor-ivacaftor no estudo original 661-106 (F/F) e nos grupos placebo, ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor no estudo original 661-108 (F/RF) são mostradas apenas para comparação visual. As comparações estatísticas não foram realizadas entre os grupos do estudo 661-110 ou entre este estudo e o estudo principal. CFTR = regulador de condutância transmembrana de fibrose cística. F/F = homocigoto para a mutação CFTR F508del. F/RF = heterocigoto para a mutação CFTR F508del e uma mutação CFTR de função residual. Adaptado de Flume et al. (2021) (44)

Nos conjuntos de eficácia 106/110 (F/F) e 108/110 (F/RF), os participantes do placebo para tezacaftor-ivacaftor no estudo 661-110 tiveram um aumento na porcentagem do previsto de VEF1 que foi semelhante em magnitude ao observado nos participantes tratados com tezacaftor-ivacaftor em seus estudos originais (**Figura 14**).

Figura 14 - Alteração absoluta da linha de base na porcentagem prevista de VEF1 nos conjuntos de eficácia 106/110 (F/F; A) e 108/110 (F/RF; B)



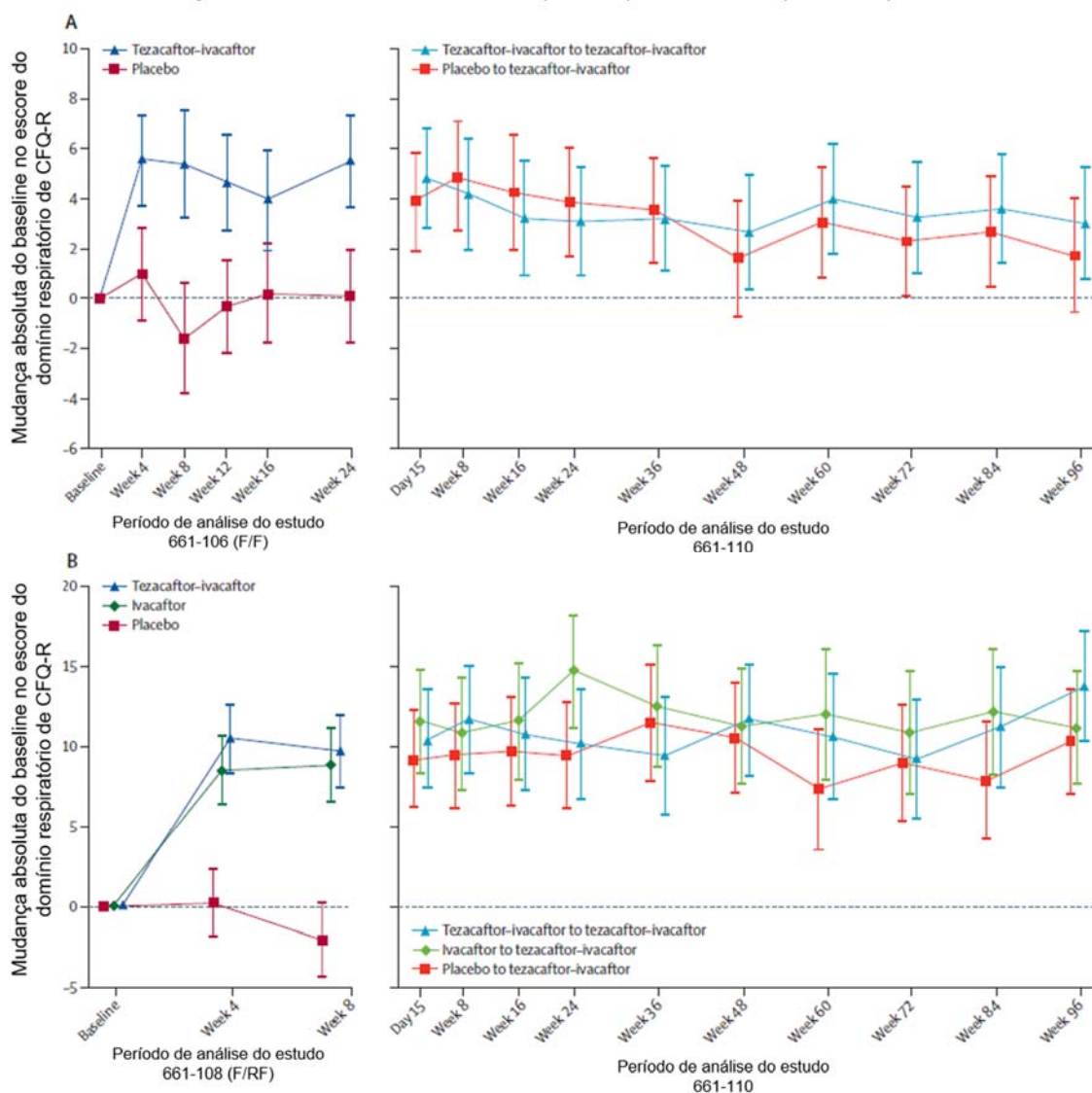
Os pontos são a média dos quadrados mínimos e as barras de erro são os intervalos de confiança de 95%. Porcentagem do VEF1 previsto calculado usando as equações de Wang e Hankinson. Os dados dos grupos placebo e tezacaftor-ivacaftor no estudo original 661-106 (F/F) e dos grupos placebo, ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor no estudo parental 661-108 (F/RF) são mostrados apenas para efeitos visuais comparação. As comparações estatísticas não foram realizadas entre os grupos do estudo 661-110 ou entre este estudo e o estudo original. CFTR = regulador da condutância transmembrana da fibrose cística. F/F = homocigoto para a mutação CFTR F508del. F/RF = heterocigoto para a mutação CFTR F508del e uma mutação CFTR de função residual. Day = dia. Week = semana. Adaptado de Flume et al. (2021) (44)

Nos conjuntos de eficácia 106/110 (F/F) e 108/110 (F/RF), os aumentos no IMC e no peso corporal observados nos estudos originais foram geralmente mantidos por até 120 semanas de tratamento. Os escores Z médios (IMC, peso corporal e altura em

participantes <20 anos) permaneceram estáveis e próximos aos valores médios para a população geral de mesma idade durante as 96 semanas em ambos os conjuntos de eficácia.

Com relação ao domínio respiratório de CFQ-R, foi observado que as melhoras nos escores foram geralmente mantidas nos participantes F/F e F/RF no estudo 661-110, indicando que o tezacaftor-ivacaftor reduziu a carga dos sintomas respiratórios durante o tratamento de longo prazo (**Figura 15**).

Figura 15 - Alteração absoluta da linha de base na pontuação do domínio respiratório CFQ-R nos conjuntos de eficácia 106/110 (F/F; A) e 108/110 (F/RF; B)



Os pontos são a média dos quadrados mínimos e as barras de erro são os intervalos de confiança de 95%. Os dados dos grupos placebo e tezacaftor-ivacaftor no estudo original 661-106 (F/F) e dos grupos placebo, ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor no estudo original 661-108 (F/RF) são mostrados apenas para efeitos visuais comparação. As comparações estatísticas não foram realizadas entre os grupos do estudo 661-110 ou entre este estudo e o estudo original. CFQ-R = *Cystic Fibrosis Questionnaire—revised*. CFTR = regulador da condutância transmembrana da fibrose cística. F/F = homocigoto para a mutação CFTR F508del. F / RF = heterocigoto para a mutação CFTR F508del e uma mutação CFTR de função residual. Adaptado de Flume et al. (2021) (44)

Uma análise *post-hoc* da taxa de declínio da função pulmonar foi conduzida com 407 participantes F/F tratados com tezacaftor-ivacaftor por até 120 semanas nos estudos 661-106 (F/F) ou 661-110, ou ambos, e uma coorte pareada pelo escore de propensão composta por 1.383 controles históricos F/F não tratados com moduladores de CFTR com idade mínima de 12 anos usando dados do *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* (CFFPR) de 2012 a 2014, antes da disponibilidade comercial do primeiro modulador de CFTR para pessoas F/F com fibrose cística nos EUA. Para serem elegíveis para a análise, tanto os participantes tratados com tezacaftor-ivacaftor quanto os de controle histórico tiveram que ter pelo menos três medições consecutivas da função pulmonar durante pelo menos 6 meses. Esta análise não foi possível na coorte F/RF devido ao tamanho insuficiente da amostra.

A taxa anualizada de redução percentual do previsto do VEF1 foi significativamente menor para os participantes tratados com tezacaftor-ivacaftor em comparação aos participantes do controle pareado não tratado: -0,80 pontos percentuais (IC95% -1,31 a -0,30) no grupo tezacaftor-ivacaftor e -2,08 pontos percentuais (-2,34 a -1,82) no grupo de controle histórico CFFPR. A diferença média (grupo controle CFFPR vs. grupo tezacaftor-ivacaftor) foi -1,27 por ano (IC95% -1,84 a -0,71; $p < 0,0001$), que é uma redução relativa de 61,5% (IC95% 35,8 a 86,1) na taxa anualizada de redução no percentual previsto do VEF1. Na análise de sensibilidade, excluindo os controles históricos que tinham registro de participação em ensaios clínicos, a diferença resultante na taxa anual de declínio da função pulmonar foi de -1,39 por ano (-1,39 a -0,82; $p < 0,0001$), que é uma redução relativa de 61,7% (38,0 a 84,2). Análises de sensibilidade adicionais foram conduzidas e produziram resultados consistentes, com uma faixa de reduções relativas de 59,7% a 61,7%.

4.9.6.2 Resultados de segurança – estudo EXTEND

Um total de 995 (95%) participantes apresentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (TEAE, do inglês, *treatment emergent adverse event*), sendo que os mais frequentes ($\geq 10\%$ dos participantes) foram exacerbação pulmonar infecciosa de fibrose cística, tosse, nasofaringite, aumento da expectoração, hemoptise, dor de cabeça, febre, dor orofaríngea, infecção do trato respiratório superior, dor abdominal, náusea e diarreia (**Tabela 17**). Vinte e dois (2%) participantes apresentaram TEAEs que levaram à descontinuação; e 351 (34%) apresentaram TEAEs graves. Duas mortes foram relatadas, ambas não relacionadas ao medicamento em estudo.

Tabela 17 - Resultados de segurança do estudo EXTEND

Evento	661-106 (F/F) Placebo (n=258)		661-106 (F/F) Tezacaftor-ivacaftor (n=251)		EXTEND Tezacaftor-ivacaftor (N=1.042)	
	Número de pacientes (%)	Eventos por 100 participantes-ano*	Número de pacientes (%)	Eventos por 100 participantes-ano*	Número de pacientes (%)	Eventos por 100 participantes-ano*
Qualquer	245 (95%)	1344,78	227 (90%)	1086,15	995 (95%)	661,47
Exacerbação pulmonar infecciosa de fibrose cística	96 (37%)	126,02	75 (30%)	92,25	549 (53%)	91,11
Tosse	84 (33%)	101,34	66 (26%)	75,97	374 (36%)	46,31
Nasofaringite	39 (15%)	48,47	42 (17%)	48,84	227 (22%)	24,18
Hemoptise	35 (14%)	41,42	26 (10%)	30,75	179 (17%)	23,72
Escarro aumentado	42 (16%)	42,30	36 (14%)	37,08	224 (21%)	21,28
Dor de cabeça	37 (14%)	52,87	44 (18%)	51,55	147 (14%)	19,83
Febre	32 (12%)	33,49	28 (11%)	35,27	136 (13%)	14,16
Dor orofaríngea	29 (11%)	31,72	22 (9%)	20,80	136 (13%)	12,52
Infecção do trato respiratório superior	10 (4%)	10,57	7 (3%)	8,14	135 (13%)	11,86
Dor abdominal	22 (9%)	25,56	23 (9%)	25,32	107 (10%)	9,35
Náusea	18 (7%)	18,51	23 (9%)	18 (7%)	107 (10%)	9,29
Diarreia	23 (9%)	28,20	17 (7%)	23 (9%)	105 (10%)	8,30

* † O número de eventos por 100 participantes-ano foi igual ao número de eventos / (exposição total em dias / [365,25 × 100]). Os participantes do estudo 661-106 receberam tratamento por até 24 semanas, e os do estudo EXTEND receberam tratamento por até 96 semanas adicionais. F/F = homozigoto para a mutação F508del-CFTR. Adaptado de Flume et al. (2021) (44)

4.9.6.3 Conclusões do estudo EXTEND

O estudo EXTEND mostrou que o tezacaftor-ivacaftor foi geralmente seguro e bem tolerado por até 120 semanas e tinha um perfil de segurança consistente com o observado nos estudos originais. Os benefícios clínicos multissistêmicos observados com tezacaftor-ivacaftor nos estudos originais em participantes com genótipos F/F e F/RF foram geralmente mantidos por mais 96 semanas e também foram observados em participantes que fizeram a transição de placebo para tezacaftor-ivacaftor no estudo EXTEND. A análise *post-hoc*, possível apenas para pacientes F/F, demonstrou que a taxa de declínio da função pulmonar é significativamente reduzida com o uso de tezacaftor-ivacaftor.

5 ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

5.5 Objetivos

Um modelo foi desenvolvido para avaliar a razão de custo-efetividade de tezacaftor-ivacaftor usado em combinação com o tratamento padrão para FC em pacientes com idade ≥ 12 anos que são homozigotos para a mutação F508del do gene CFTR (F/F) ou que são heterozigotos para a mutação F508del e uma segunda mutação associada à atividade residual de CFTR (F/RF). As mutações de função residual de CFTR são: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

A partir da próxima subseção, o grupo de tratamento “tezacaftor-ivacaftor combinado ao tratamento padrão” será referido apenas como “tezacaftor-ivacaftor”.

5.6 Perspectiva

A perspectiva da análise é a do Sistema Único de Saúde, incluindo apenas custos médicos diretos. No entanto, é importante reconhecer a alta carga da doença em termos de custos sociais para o paciente e seus familiares. Para aqueles em idade produtiva, os pacientes podem ter jornada de trabalho reduzida ou ser incapazes de trabalhar devido à sua condição. Os familiares que atuam como cuidadores de pacientes com FC podem reduzir suas horas de trabalho, mudar de emprego ou ficar totalmente impossibilitados de trabalhar. Uma vez que esses custos sociais foram excluídos, o modelo subestimar o valor dos moduladores CFTR para os pacientes e suas famílias.

A perspectiva dos resultados são os efeitos diretos para a saúde dos pacientes. Não foi possível quantificar o impacto dos moduladores CFTR na carga do cuidador, que provavelmente é significativa; seria esperado que a inclusão de tal impacto aumentasse os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs, do inglês, *quality adjusted life-years*) incrementais associados aos moduladores CFTR, reduzindo assim a razão de custo-efetividade incremental (ICER, do inglês, *incremental cost-effectiveness ratio*).

5.7 Horizonte temporal

A análise de custo-efetividade foi conduzida com um horizonte temporal ao longo da vida, pois a FC é uma doença rara, genética, de múltiplos órgãos e sistêmica que começa no útero, está presente no nascimento e progride ao longo da vida de um paciente.

5.8 Comparadores

Até o momento, a população estudada não dispõe de opção de tratamento modificador do curso da doença (modulador de CFTR) no SUS. Devido a isso, o comparador utilizado foi o tratamento padrão, que consiste em cuidados de suporte incluindo antibióticos orais, injetáveis ou inalatórios; solução hipertônica inalatória; alfadornase, suplementos nutricionais; enzimas pancreáticas; agentes antifúngico; corticosteroides; e fisioterapia.

5.9 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (47). Devido à natureza crônica da FC e porque os moduladores CFTR são utilizados ao longo da vida do paciente, os custos dos medicamentos são acumulados desde o início do horizonte do modelo, enquanto os benefícios de sobrevida ocorrem no futuro. Esse alto grau de sensibilidade à taxa de desconto de terapias utilizadas no horizonte de vida dos pacientes foi reconhecido e uma abordagem de desconto diferencial foi sugerida por vários acadêmicos para a avaliação de medicamentos que prolongam a vida (48). Em consonância, agências de avaliação tecnologias em saúde e agências governamentais tem recomendado taxas de desconto diferenciais, como o Instituto Nacional de Saúde da Holanda (49) e o Tesouro do Reino Unido HM (50). O cenário que analisa o impacto do desconto diferencial foi incluído no modelo de custo-efetividade.

5.10 Estrutura do modelo

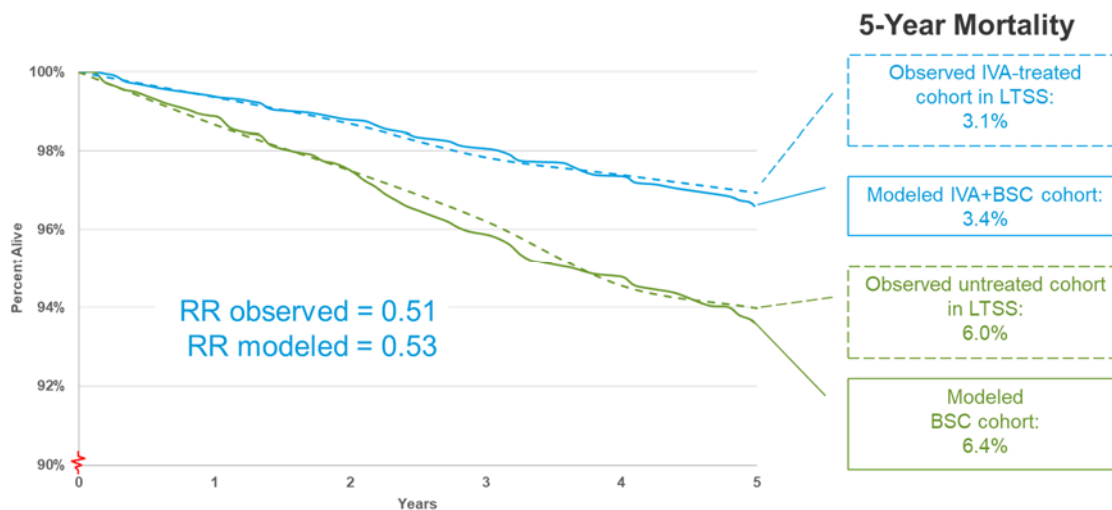
O modelo de custo-efetividade é um modelo de microssimulação desenvolvido no Microsoft Excel® para estimar resultados clínicos e econômicos ao longo da vida associados ao uso de tezacaftor-ivacaftor pela a população F/F e F/RF com 12 anos de idade ou mais. A microssimulação é adequada para modelar pacientes com FC, uma vez que captura a heterogeneidade da doença e rastreia características tempo-dependentes específicas dos pacientes e os efeitos do tratamento que influenciam a sobrevida.

A estrutura do modelo e a abordagem de cálculo de sobrevida subjacente incluem o modelo preditivo de sobrevida usado para estimar resultados de longo prazo em pacientes com FC tratados com lumacaftor-ivacaftor nos EUA que foi publicado como artigo revisado por pares (51). Além disso, esta estrutura foi recentemente validada com dados da vida real de um estudo de segurança de longo prazo em pacientes com FC tratados com ivacaftor por 5 anos (52). As projeções modeladas de mortalidade em 5

anos se aproximam muito dos resultados do estudo de segurança de longo prazo (LTSS) do mundo real (**Figura 16**). Entre os pacientes não tratados, o modelo previu 6,4% de mortalidade em 5 anos (95% CrI: 5,3% -7,6%), em comparação com 6,0% observados na coorte não tratada do LTSS. Na coorte tratada com ivacaftor, o modelo projetou 3,4% de mortalidade (96% CrI: 2,7% -4,4%) versus 3,1% no LTSS. O modelo também previu o risco relativo de mortalidade em 5 anos para ivacaftor versus pacientes não tratados como sendo 0,53 (95% CrI: 0,47-0,60) versus 0,51 observado no LTSS.

Projeções modeladas de sobrevivência em 5 anos foram rastreadas de perto com os dados de registro observados. Esses achados apoiam a validade dos modelos do modulador CFTR com base na equação de Liou na previsão da sobrevivência a longo prazo e na estimativa dos resultados clínicos e econômicos dos moduladores CFTR (52).

Figura 16 - Resultados do estudo de validação do modelo do modulador CFTR

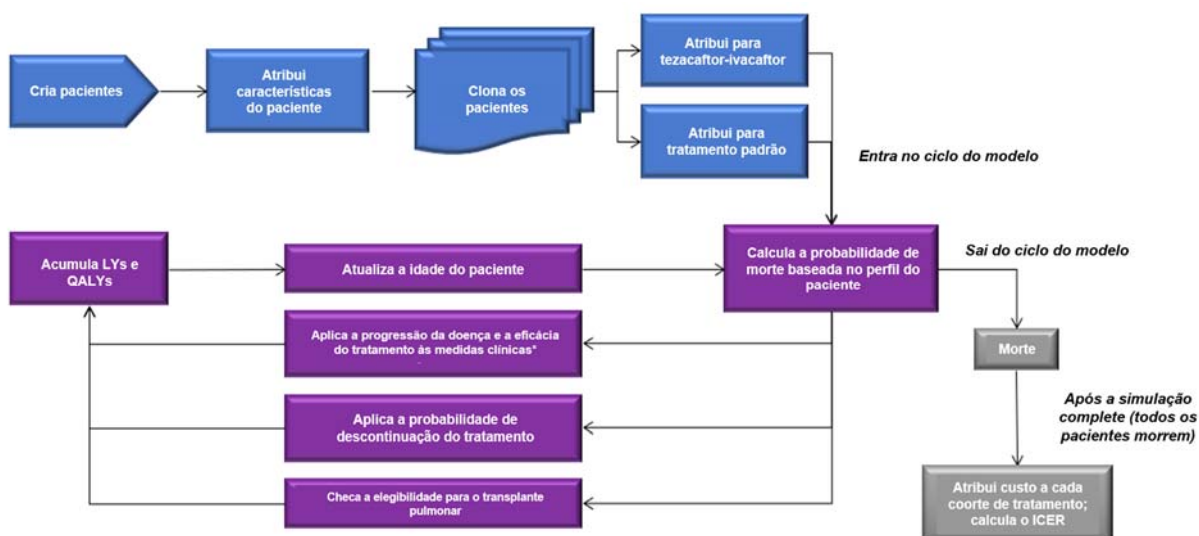


Fonte: Vertex Pharmaceuticals Inc

Como pode ser visto no processo do modelo na **Figura 17**, a microssimulação é usada para rastrear a progressão da FC e os benefícios do tratamento de pacientes individuais ao longo do tempo. Para cada comparação, duas coortes com características de baseline idênticas são simuladas para estimar os custos e resultados para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor e para o comparador - tratamento padrão. As coortes simuladas para cada genótipo são derivadas de dados individuais dos pacientes no baseline dos ensaios clínicos de tezacaftor-ivacaftor. Um total de 2.000 perfis de pacientes são simulados para cada coorte de tratamento, pois este é o número de perfis necessários para alcançar resultados de modelo estáveis (ou seja, uma mudança insignificante no resultado ao nível da coorte foi observada ao simular mais de 2.000 pacientes). O uso de coortes idênticas garante que quaisquer diferenças entre as duas

coortes nos resultados modelados sejam atribuíveis ao tratamento recebido, e não às diferenças nas características basais dos pacientes.

Figura 17 - Esquema do modelo de microsimulação



* As medições clínicas incluem ppVEF1, a ocorrência de exacerbações pulmonares, pontuação z de peso para idade e diabetes. Abreviações: ICER = razão incremental de custo-efetividade do inglês, *incremental cost-effectiveness ratio*; LY = ano de vida, do inglês, *life years*; ppFEV1 = porcentagem do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo; QALY = ano de vida ajustado pela qualidade do inglês, *quality adjusted life-years*

As previsões de sobrevivência de pacientes individuais são derivadas da combinação de uma curva de sobrevivência que aproxima a sobrevivência da população geral de FC no Brasil com um modelo de riscos proporcionais de Cox (CPH) que liga a sobrevida em FC a nove fatores de risco (17). O modelo de CPH, desenvolvido por Liou *et al.* (2001) usando dados do *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* dos EUA (CFFPR), identificou as seguintes características clínicas do paciente como preditores de sobrevida em pacientes com FC: idade, sexo, porcentagem do previsto do volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF1), número anual de exacerbações pulmonares, infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] e *Burkholderia cepacia* [*B. cepacia*]), diabetes relacionado à FC, pontuação z de peso para idade e status de suficiência pancreática. Essa metodologia permite que a mortalidade seja influenciada por diferenças nas características individuais dos pacientes que predizem a sobrevida, pois algumas dessas características evoluem com o tempo. As diferenças de sobrevivência entre as coortes de tratamento são motivadas por diferenças no ppVEF1, número anual de exacerbações pulmonares e pontuação z de peso para idade, visto que se presume que o tratamento com tezacaftor-ivacaftor afeta essas três características. Os inputs de eficácia do tratamento para essas três características clínicas são derivados dos ensaios clínicos fase 3 do medicamento.

Os pacientes simulados são seguidos no modelo usando ciclos de quatro semanas para os primeiros dois anos do horizonte do modelo, a fim de capturar resultados de curto prazo observados nos ensaios clínicos e ciclos de um ano depois disso. Durante cada ciclo do modelo, a idade dos pacientes, ppVEF1, pontuação z de peso para idade, taxa de exacerbações pulmonares, elegibilidade e a ocorrência de transplante de pulmão, desenvolvimento de diabetes e descontinuação do tratamento são atualizados. ppVEF1, exacerbações pulmonares e o status do tratamento são armazenados para cada paciente para cada ciclo do modelo. Depois que a microssimulação é concluída para todos os pacientes simulados, o modelo agrega as características clínicas em toda a coorte (por exemplo, totalizando o número total de anos de vida gastos em cada estrato ppVEF1 em toda a coorte). Os custos são então atribuídos à coorte, e não ao paciente individual.

5.11 Inputs do modelo

5.11.1 Prevalência do genótipo

A distribuição dos pacientes conforme genótipo segue a reportada no relatório de 2018 do REBRAFC. Dentre os registros com dados de genótipo disponível, cerca de metade apresentavam pelo menos uma cópia da mutação F508del (51,2%), sendo 23,9% homocigotos para F508del e 27,3% heterocigotos para F508del com pelo menos uma outra mutação causadora de FC. Dentre as mutações cobertas por tezacaftor-ivacaftor, a frequência de P67L foi de 0,01%; as de A455E, S945L, 711+3A→G e D579G foram de 0,02% cada; a de R117C foi de 0,06%; a de D1152H foi de 0,23%; a de 3849+10kbC→T foi de 0,24%; as de L206W e 2789+5G→A foram de 0,37% cada; e a de 3272-26A→G foi 0,90%, sem dados para as demais mutações (9). Quando apenas essas mutações na população de heterocigotos para F508del foram consideradas, a distribuição entre F/F e F/RF é de, respectivamente, 92% e 8%, respectivamente.

5.11.2 Mortalidade

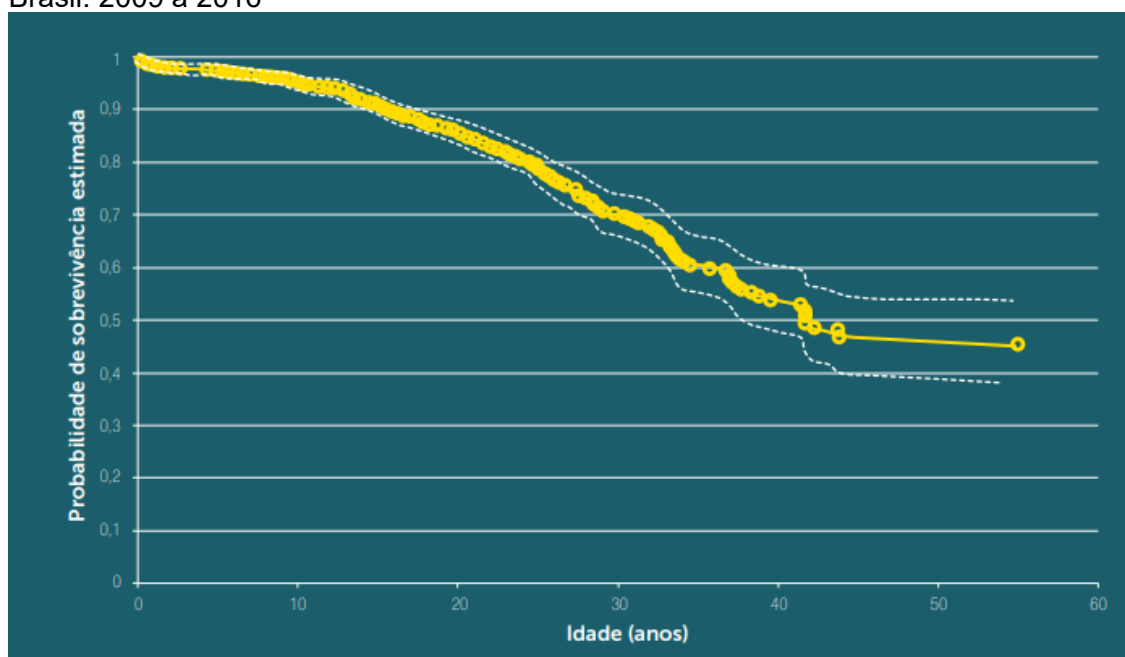
A sobrevida de cada paciente simulado é derivada da combinação de uma curva de sobrevida que se aproxima da sobrevida da população com FC no Brasil com o modelo de CPH publicado por Liou *et al.* (2001) que associa a sobrevida na FC a nove fatores de risco (17). Essa metodologia permite que a mortalidade seja impactada por diferenças nas características individuais dos pacientes que predizem a sobrevida, à medida que essas características evoluem com o tempo.

5.11.2.1 Derivação da Função de Sobrevida para pacientes com FC

A sobrevivência subjacente da população de FC na ausência de tezacaftor-ivacaftor foi baseada na curva de sobrevida publicada no relatório 2016 do REBRAFC (52). Não foi utilizada a curva de 2018, pois esta não foi considerada válida pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (9). Uma função foi criada ajustando equações paramétricas aos dados de sobrevida observados do registro para derivar uma curva de referência que fornece probabilidades de sobrevivência ao longo da vida. Essas curvas projetadas foram então utilizadas para estimar a mortalidade de base em pacientes com FC.

A curva de Kaplan-Meier publicada no registro brasileiro de 2016 foi digitalizada usando o software Engauge, um software de digitalização que permite a construção eficiente e precisa dos dados com base na curva original (**Figura 18**). Os dados individuais foram gerados com base nas curvas digitalizadas e no número de pacientes em cada coorte, seguindo a metodologia descrita por Ishak *et al.* (2013) e Tierney *et al.* (2007) (53,54).

Figura 18 - Curva de sobrevida dos pacientes com FC acompanhados pelo REBRAFC. Brasil: 2009 a 2016



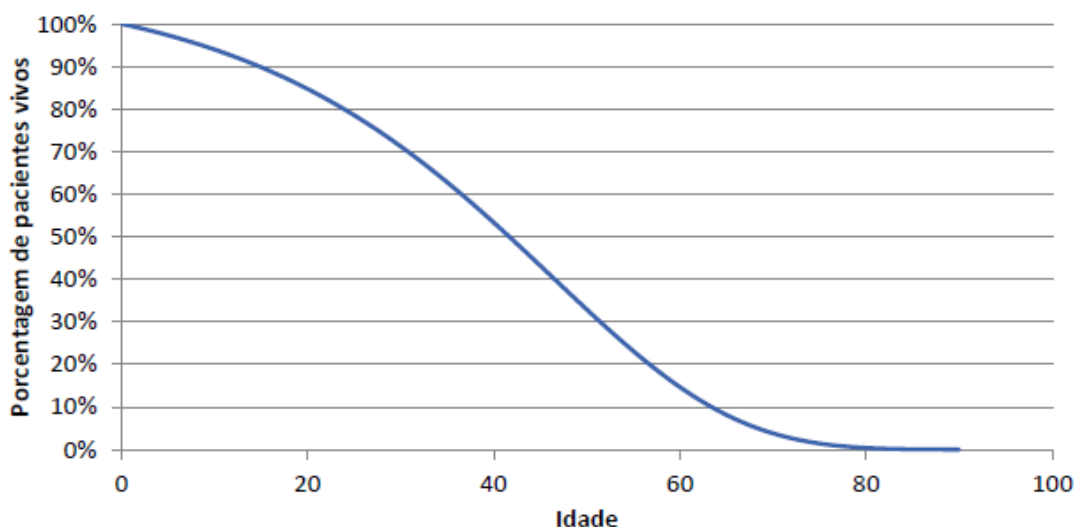
Fonte: Relatório de 2016 do REBRAFC (52)

A distribuição de Gompertz foi utilizada no ajuste paramétrico da função de sobrevivência, pois esta mostrou ter o melhor ajuste. Os parâmetros da função de sobrevivência com base na função de Gompertz usada no modelo de custo-efetividade foram: escala (λ) = 0,00476255 e forma (γ) = 0,0513.

$$\text{Gompertz: } S(t) = e^{(1-e^{\lambda t})\left(\frac{\gamma}{\lambda}\right)}$$

A curva de sobrevivência obtida é apresentada na **Figura 19**.

Figura 19 - Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz - com base na população REBRAFC



5.11.2.2 Relacionando as características individuais do paciente com a sobrevivência

O *hazard ratio* do baseline de um indivíduo é estimado com base na mortalidade específica por idade da curva de sobrevivência de FC populacional, conforme descrito acima. Após o baseline, o *hazard ratio* de cada paciente é recalculado em cada ciclo do modelo, ajustando para mudanças nas características clínicas usando o modelo CPH desenvolvido por Liou et al. (2001) (17). Embora o modelo de CPH não tenha sido atualizado desde sua publicação, os autores avaliaram o desempenho do modelo original usando dados CFFPR mais recentes e concluíram que o modelo original publicado em 2001 ainda exibe excelente calibração e discriminação quando aplicado a coortes posteriores e continua sendo um modelo de previsão de sobrevivência útil em coortes atualizadas (55,56). Esses resultados apoiam o uso desse modelo de 2001 no presente estudo. As variáveis e os respectivos coeficientes são apresentados na **Tabela 18**.

Tabela 18 - Variáveis preditoras de sobrevida no modelo proporcional de Cox de Liou et al. (2001) (17) e respectivos coeficientes

Variável	Coeficiente*	Erro padrão
Idade (por ano)	0,011	0,0049
ppVEF ₁ (por ponto percentual)	-0,042	0,0025
Sexo (feminino = 1)	0,15	0,074
Escore z de peso por idade	-0,28	0,041
Suficiência pancreática (sim = 1)	-0,14	0,23
Diabetes mellitus (sim = 1)	0,44	0,098
<i>S.aureus</i> (sim = 1)	-0,25	0,09
<i>B.cepacia</i> (sim = 1)	1,41	0,19
Número anual de exacerbações pulmonares agudas (máx 5)	0,35	0,024
Exacerbações pulmonares × <i>B.cepacia</i>	-0,28	0,06

ppVEF₁ = porcentagem do previsto do volume expiratório forçado em um segundo

O *hazard ratio* do baseline de um indivíduo fornece um ponto de partida para a projeção de sobrevivência ao longo do horizonte do modelo. Em cada ciclo do modelo, o *hazard ratio* do paciente é ajustado para refletir as mudanças em qualquer um dos fatores de risco incluídos (por exemplo, aumento da idade, deterioração da função pulmonar) para esse paciente. Isso é obtido através do cálculo de uma taxa de risco em relação aos valores do próprio paciente do ciclo do modelo anterior. O *hazard ratio* é calculado da seguinte forma:

$$HR_i = e^{\beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_9(x_9 - \bar{x}_9)}$$

onde β_j é o coeficiente do modelo CPH de Liou et al. (2001) (17) para o fator de risco j , os x_j são os valores dos fatores de risco do paciente individual no ciclo atual, e \bar{x}_j são os fatores de risco do paciente individual do ciclo anterior. Este *hazard ratio* é então aplicado ao risco do paciente do ciclo anterior para derivar o risco no ciclo atual. Repetindo esse processo em várias etapas de tempo, o *hazard ratio* (anual) de pacientes com qualquer perfil de fator de risco inicial pode ser estimado ao longo do tempo.

Esta metodologia de cálculo do perigo ao longo do tempo é aplicada a pacientes simulados que recebem tezacaftor-ivacaftor e àqueles que recebem tratamento padrão. Assim, como as características clínicas de um paciente que recebe tezacaftor-ivacaftor

divergem de seu “clone” que está recebendo um comparador, seus riscos também variam com o tempo.

O risco de mortalidade para pacientes com FC estimado no modelo não é considerado inferior ao da população em geral do Brasil. Dados da tabela de vida do Brasil específicos para idade e gênero são usados para impor este limite (57). Dessa forma, em cada ciclo do modelo, o risco de morte do paciente, calculado usando o método descrito acima, é comparado ao risco de mortalidade da população geral do Brasil para uma pessoa da mesma idade e sexo. O risco de morte atribuído em um determinado ciclo é o maior entre o risco de mortalidade calculado ou o risco específico de idade e sexo recuperado da população geral do Brasil.

A probabilidade de morte por ciclo para cada paciente simulado é calculada a partir do risco de morte anual calculado em cada ciclo usando a seguinte fórmula:

$$p = 1 - e^{-h/t}$$

onde h é o *hazard ratio* calculado no dado ciclo e t é a duração do ciclo (em anos) (58). Após a morte, o paciente sai do modelo e o perfil do próximo paciente executa o cálculo do modelo.

5.11.2.3 Estimativa de sobrevida da população

O método acima produz uma sobrevida prevista para cada paciente executado no modelo. Para calcular uma curva de sobrevida da população a partir desses dados, o número de pacientes em risco de morte para cada idade (ou seja, o número de pacientes que estavam vivos e tinham uma idade inicial menor ou igual à idade em questão), bem como o número de mortes em cada idade são calculados. A partir disso, a sobrevida em cada ponto de tempo é calculada usando a fórmula de limite do produto de Kaplan-Meier (59):

$$S(t) = S(t - 1) \times \left(1 - \frac{n \text{ deaths}_{(t-1,t)}}{n \text{ at risk}_{(t-1,t)}} \right)$$

onde a sobrevivência no tempo zero (isto é, $S(0)$) é definida como 100%. Esta fórmula produz a sobrevivência em cada ponto de tempo, que é usada para gerar curvas de sobrevida e derivar a estimativa de sobrevida mediana prevista.

5.11.3 Perfil dos pacientes

Conforme descrito acima, as previsões de sobrevivência são baseadas no modelo CPH de Liou *et al.* (2001) (17) que relaciona a sobrevida às características clínicas. Portanto,

os valores para essas características são necessários na linha de base para a população de pacientes que entra no modelo. Quatro das características - idade, sexo, ppVEF1 e escore z de peso para idade - foram derivadas de dados de linha de base de nível de paciente individual coletados de ensaios principais específicos para idade e genótipo. Para a população F/RF, as características basais foram derivadas de EXPAND, o ensaio principal de TEZ/IVA na população F/RF com idade ≥ 12 anos (N = 244) (43). Para a população F/F, as características basais do paciente foram derivadas de EVOLVE, o ensaio principal de TEZ/IVA na população F/F com idade ≥ 12 anos (N = 503) (42), e TRAFFIC e TRANSPORT, os ensaios principais de lumacaftor / ivacaftor em pacientes F/F com idade ≥ 12 anos (N = 1.097) (61).

5.11.4 Progressão da doença e efeito do tratamento

5.11.4.1 Atualização das características dos pacientes

As características de cada paciente simulado que preveem a sobrevida são atualizadas, conforme apropriado, no início de cada ciclo do modelo. Essas características incluem idade, ppVEF1, exacerbações pulmonares, escore z de peso para idade e CFRD (diabetes relacionado à FC). O sexo, a suficiência pancreática e o estado de infecção respiratória permanecem inalterados desde o início e não são afetados pelo tratamento; portanto, essas características não são rastreadas ao longo da duração do modelo. Idade e diabetes são atualizados no início de cada ciclo, mas não são afetados pelo tratamento atribuído. ppVEF1, número anual de exacerbações pulmonares e escore z de peso para idade são atualizados a cada ciclo e podem diferir entre os clones com base no tratamento recebido. Além disso, a ocorrência de eventos relevantes, como descontinuação do tratamento e transplante de pulmão, é registrada em cada ciclo.

Os efeitos do tratamento com tezacaftor-ivacaftor são derivados dos estudos fase 3 e do estudo de extensão. Para pacientes F/F o modelo utilizou dados do estudo EVOLVE (42), de 24 semanas, e para pacientes F/RF, o estudo EXPAND (43), de 8 semanas. Os pacientes que completaram EVOLVE ou EXPAND tiveram a oportunidade de participar da extensão aberta EXTEND (44), por até 96 semanas adicionais; os resultados de EXTEND foram usados para informar os inputs de eficácia de tezacaftor-ivacaftor de longo prazo no modelo econômico.

ppVEF1

Considera-se que tezacaftor-ivacaftor impacta o ppVEF1 no modelo de duas maneiras: (1) um aumento agudo no ppVEF1 imediatamente após o início do tratamento e (2) uma

desaceleração da taxa de declínio do ppVEF1 no longo prazo. Um limite inferior de 15 pontos percentuais é aplicado para evitar valores ppVEF1 irrealistas.

Aumento agudo de ppVEF1

No modelo, os pacientes em tezacaftor-ivacaftor têm um aumento inicial/agudo no ppVEF1 do baseline. A magnitude e a duração sobre a qual a melhora aguda do ppVEF1 é aplicada são informadas pelos respectivos dados dos ensaios clínicos para cada genótipo. Um resumo do aumento agudo em ppVEF1 é relatado na **Tabela 19**. Presume-se que os pacientes tratados apenas com tratamento padrão não tenham nenhuma alteração no ppVEF1 durante este período de tempo.

Tabela 19 - Inputs do modelo para aumento agudo em ppFEV1 da linha de base durante o período de teste

Genótipo	Tratamento	Alteração	Alteração	Fonte
F/F	Tezacaftor-ivacaftor	Mudança do baseline de ppVEF1 em relação ao tratamento padrão	4,0 durante 24 semanas	EVOLVE (42)
	Tratamento padrão	Mudança do baseline de ppVEF1	0 durante 24 semanas	Premissa
F/RF	Tezacaftor-ivacaftor	Mudança do baseline de ppVEF1 em relação ao tratamento padrão	6,8 durante 8 semanas	EXPAND (43)
	Tratamento padrão	Mudança do baseline de ppVEF1	0 durante 8 semanas	Premissa

Declínio de ppVEF1 em longo prazo

Dadas as extensas evidências que documentam o declínio de longo prazo da função pulmonar para pacientes com FC, um declínio anual dependente da idade no ppVEF1 é aplicado ao longo do horizonte de vida (55). As estimativas de declínio anual da função pulmonar na ausência de tratamento com um modulador de CFTR, mostrado na **Tabela 20**, foram obtidos a partir de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com uma mutação F/RF (n= 1.242 pacientes) ou uma mutação F/F (n= 11.916 pacientes) do *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* dos EUA (CFFPR) de 2006 a 2014 (55). A análise derivou taxas anuais específicas de declínio de ppVEF1 separadas para as populações F/F e F/RF.

Tabela 20 - Inputs do modelo para mudança anual dependente da idade em ppVEF1

Idade	F/F	F/RF
12 anos	-1,32	-0,80
13 – 17 anos	-2,37	-0,57
18 – 24 anos	-2,52	-1,85
≥25 anos	-1,86	-1,06

No modelo, o declínio anual na função pulmonar começa para todos os pacientes na conclusão do período agudo inicial (ou seja, o período durante o qual a melhora aguda de ppVEF1 é aplicada para pacientes em tezacaftor-ivacaftor). As taxas de declínio para pacientes simulados recebendo tratamento padrão apenas são aquelas listadas na Tabela 20. Para pacientes recebendo tratamento com um modulador CFTR, uma redução percentual é aplicada às taxas de declínio observadas entre pacientes não tratados, a fim de capturar o efeito de tezacaftor-ivacaftor sobre progressão da doença em longo prazo.

Pacientes que receberam tezacaftor-ivacaftor com registros suficientes de ppFEV1 não ausentes durante o EVOLVE de 24 semanas e o estudo de extensão aberto de 96 semanas, EXTEND, foram incluídos nesta análise. Os 407 pacientes F/F elegíveis que receberam tezacaftor-ivacaftor foram pareados por escores de propensão, idade basal e ppFEV1 basal para controles F/F não tratados identificados no CFFPR dos EUA (n = 1.383). A taxa anual de declínio da função pulmonar foi significativamente menor para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor versus controles pareados: -0,80 pontos percentuais por ano (IC 95%: -1,31 a -0,30) versus -2,08 pontos percentuais por ano (IC 95%: - 2,34 a -1,82) (33). Assim, o modelo assume que a taxa de declínio para pacientes F/F recebendo tezacaftor-ivacaftor é 61,5% menor do que o declínio em pacientes tratados apenas com tratamento padrão. (44).

Na população F / RF, presume-se que os pacientes tratados com TEZ / IVA experimentam uma redução de 61,5% na taxa de declínio de ppFEV1, com base no efeito do tratamento observado em pacientes F / F tratados com TEZ / IVA em comparação com F / F não tratados pacientes no CFFPR dos EUA conforme descrito acima (44). Essa análise não foi possível para pacientes F/RF devido ao número limitado de pacientes com esse perfil no registro estadunidense (44). Dessa forma, os resultados de F/F foram considerados como a melhor *proxy* para R/F. Este é provavelmente um pressuposto conservador, considerando que a melhora aguda em ppVEF1 experimentada por pacientes F/RF que receberam tezacaftor-ivacaftor por 8 semanas em EXPAND foi sustentada por 96 semanas no estudo de extensão aberto EXTEND

(43,44). O impacto desse pressuposto foi avaliado em análises de sensibilidade determinística.

Exacerbações pulmonares

O modelo de microsimulação rastreia as exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos de eventos que são preditivos de sobrevida em pacientes com FC (17). A ocorrência de exacerbação pulmonar em cada ciclo do modelo depende do ppVEF1 e da idade dos pacientes, a partir de uma relação derivada do CFFPR dos EUA de 2004, com base em uma publicação de Goss *et al.* (2007) em que as taxas de exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalização aumentaram com a diminuição do ppVEF1 (56). Os dados relatados foram ajustados a uma função exponencial, para fornecer uma relação contínua entre as taxas exacerbação e ppVEF1 (60):

$$taxa = ae^{-b \times ppVEF1}$$

onde *taxa* é a taxa anual de exacerbações pulmonares. Duas equações são aplicadas: uma para pacientes com idade entre 12 e 17 anos ($a = 8,594$, $b = 0,035$) e outra para pacientes com 18 anos de idade ou mais ($a = 3,789$, $b = 0,026$). A taxa de exacerbações para o tratamento padrão não foi específica por mutação.

As taxas de exacerbações pulmonares para pacientes que recebem apenas tratamento padrão são previstas condicionais em ppVEF1 em cada ciclo ao longo do horizonte temporal do modelo usando a relação acima. Para pacientes que recebem tezacaftor-ivacaftor, a taxa exacerbações pulmonares derivada é multiplicada por uma razão de taxa para refletir o benefício do tratamento neste resultado. A razão de taxa de exacerbações pulmonares foi derivada dos ensaios clínicos para cada genótipo. Com base nos resultados do estudo de extensão aberta EXTEND, que demonstrou que a taxa anualizada de exacerbações pulmonares dos ensaios clínicos de curto prazo foi sustentada por períodos mais longos de tratamento, as razões de taxas de exacerbações foram aplicadas para tezacaftor-ivacaftor ao longo do horizonte temporal do modelo.

Tezacaftor-ivacaftor impacta positivamente tanto a ppVEF1 quanto as exacerbações pulmonares. Dado que esses dois resultados clínicos estão inter-relacionados, o impacto do modulador de CFTR na ocorrência de exacerbações pulmonares pode ser parcialmente explicado pelas melhorias observadas na ppVEF1. Para ajustar o potencial de duplas contagem de efeitos de tratamento de ppVEF1 e exacerbações pulmonares

no modelo, técnicas de calibração foram utilizadas para derivar uma razão de taxa de exacerbações para tezacaftor-ivacaftor em relação ao tratamento padrão sozinho que respondem pela melhora aguda em ppVEF1. Para cada genótipo foi simulada uma coorte de pacientes, e o *input* no modelo do efeito do tratamento nas exacerbações pulmonares foi calibrado ao longo de dois anos, de modo que a taxa relativa resultante de exacerbações pulmonares entre os pacientes que receberam tezacaftor-ivacaftor e aqueles que receberam apenas o tratamento padrão correspondeu ao efeito do tratamento observado nos ensaios clínicos. As razões de taxa de exacerbações pulmonares calibradas derivadas são apresentadas na **Tabela 21**.

Tabela 21 - Razões de taxa de exacerbações pulmonares não calibradas e calibradas

Genótipo	Razão de taxas não calibrada (vs. tratamento padrão)	Fonte	Razão de taxas calibrada (vs. tratamento padrão)
F/F	0,53	EVOLVE (42)	0,58
F/RF	0,54	EXPAND (43)	0,64

Escore z de peso para idade

Para pacientes tratados com um tezacaftor-ivacaftor, a mudança média ajustada por placebo do baseline no escore z de peso para idade é aplicada durante o período dos ensaios clínicos. O escore z de peso para idade foi derivado dos ensaios clínicos, calculado para todos os pacientes, assumindo estatísticas de crescimento de pessoas com 20 anos de idade para todos os pacientes com 20 anos de idade ou mais. A **Tabela 22** apresenta os inputs do modelo para mudança absoluta no escore z de peso para idade. Após a mudança inicial ser aplicada, o escore de um paciente é considerado constante para o restante da simulação. Como os efeitos do tratamento são ajustados pelo placebo, os pacientes tratados apenas com tratamento padrão não recebem aumento agudo e são considerados como tendo um escore constante para todo o horizonte temporal do modelo.

O modelo não assume nenhum impacto de tezacaftor-ivacaftor sobre o escore z de peso para idade na população F/F. No estudo EVOLVE, foi observada melhora no IMC tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo na semana 24, embora a diferença de tratamento não tenha sido estatisticamente significativa (42). Assumir que nenhum impacto de tezacaftor-ivacaftor sobre o escore é provavelmente um pressuposto conservador, dado o aumento contínuo nos resultados nutricionais (por exemplo, IMC)

observado com o uso do modulador de CFTR no estudo de extensão aberta EXTEND (44).

Para pacientes F/RF assumiu-se que os pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor experimentam um aumento agudo no escore na semana 8 da simulação, com base nas melhoras ajustadas por placebo observadas no estudo EXPAND (43).

Tabela 22 - Inputs de mudança aguda do escore z de peso para idade

Genótipo	Tratamento	Mudança absoluta no escore z de peso para idade	Fonte
F/F	Tezacaftor-ivacaftor	0,00 durante 24 semanas	EVOLVE (42)
	Tratamento padrão	0,00 durante 24 semanas	
F/RF	Tezacaftor-ivacaftor	+0,05 durante 8 semanas	EXPAND (43)
	Tratamento padrão	0,00 durante 8 semanas	

Diabetes

O diabetes relacionado à FC é comum em adolescentes e adultos com a doença, pois a doença prejudica gravemente a função pancreática. Cada paciente que não tinha diabetes no início do estudo pode potencialmente desenvolver diabetes em cada ciclo de modelo subsequente. O risco de desenvolver diabetes em cada ciclo do modelo foi estimado com base na incidência anual de diabetes específica para idade e sexo, obtida de um estudo de pacientes no registro de FC do Reino Unido durante 1996-2005 (61). Este foi um estudo longitudinal conduzido em 50 clínicas de FC no Reino Unido no qual 8.029 pacientes com idade variando de 0 a 64 anos foram acompanhados. Desse total, 526 pacientes desenvolveram diabetes em um acompanhamento total de 15.010 pessoas-ano. Na ausência de estimativas de incidência específica por genótipo, a incidência anual de diabetes relacionada à FC derivada deste estudo foi aplicada em todos os pacientes (**Tabela 23**).

O risco de desenvolver diabetes é considerado igual para pacientes que recebem um tezacaftor-ivacaftor e aqueles que recebem apenas o tratamento padrão. É importante ressaltar que os estudos de segurança de longo prazo de outros moduladores de CFTR, lumacaftor-ivacaftor e ivacaftor, demonstraram que essas terapias foram associadas a uma redução na incidência de diabetes (62,63). Incorporar um efeito de tratamento na incidência de diabetes no modelo aumentaria o benefício de sobrevida incremental relacionado ao uso de tezacaftor-ivacaftor, pois diabetes relacionada à FC é um fator

preditivo de sobrevida no modelo CPH. Dessa forma, assumir que não há impacto é uma premissa conservadora.

Tabela 23 - Incidência de diabetes relacionada à FC por pessoa-anos

Idade (anos)	Sexo masculino	Sexo feminino
0 - 9	0,008	0,016
10 - 19	0,039	0,060
20 - 29	0,049	0,071
30 - 39	0,065	0,072
≥40	0,051	0,029

5.11.4.2 Descontinuação e adesão ao tratamento

Descontinuação do tratamento

As taxas de descontinuação do tratamento com tezacaftor-ivacaftor anualizadas para o período agudo (isto é, duração dos ensaios clínicos) foram obtidas de EVOLVE e EXPAND (42,43). As taxas de descontinuação do tratamento anualizadas para o período pós-inicial/agudo foram derivadas do estudo de extensão EXTEND (44). A **Tabela 24** apresenta as taxas anuais de descontinuação por genótipo. O modelo não assume nenhuma descontinuação após o período pós-agudo.

Se um paciente interrompe o tratamento, ele retém o aumento agudo no ppVEF1, visto que as medidas de eficácia dos ensaios clínicos foram determinadas a partir de análises por intenção de tratar. Após a descontinuação, os pacientes não recebem mais o impacto do tratamento no declínio da função pulmonar e seu declínio em ppVEF1 ocorre de acordo com os valores dependentes da idade assumidos para os pacientes apenas em tratamento padrão.

Tabela 24 - Taxa anual de descontinuação de tezacaftor-ivacaftor

Genótipo	Período (semanas)	Taxa anual	Fonte
	0-24	0,143	EVOLVE (42)
F/F	25-120	0,069	EXTEND (44)
	>120	0,000	Pressuposto
	0-8	0,081	EXTEND (44)
F/RF	9-104	0,048	EXTEND (44)
	>104	0,000	Pressuposto

Adesão ao tratamento

Com base nos dados das contagens de comprimidos nos ensaios EVOLVE e EXPAND, as taxas de adesão específicas do tratamento são aplicadas ao custo de tezacaftor-ivacaftor durante o período dos estudos (**Tabela 25**).

Após o período dos ensaios clínicos, uma taxa de adesão de 80% é aplicada para refletir a adesão ao tratamento esperada em um cenário do mundo real. Essa estimativa foi baseada nos resultados de um estudo de coorte retrospectivo que analisou o impacto do ivacaftor na utilização de recursos de saúde em um banco de dados administrativo dos EUA (64). O estudo mostrou que, entre 79 pacientes com diagnóstico de FC e ivacaftor prescrito, a proporção média de posse de medicamentos foi de 0,8.

Tabela 25 - Adesão ao tratamento durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos

Genótipo	Adesão e duração	Fonte
F/F	99,78% por 24 semanas	EVOLVE (42)
F/RF	99,82% por 8 semanas	EXPAND (43)

5.11.4.3 Transplante pulmonar

As diretrizes clínicas do Reino Unido para transplante sugerem encaminhamento para transplante de pulmão para pacientes com FC com ppVEF1 inferior a 30 pontos percentuais. Esse limite foi aceito pela CONITEC nos dossiês de ivacaftor e de lumacaftor-ivacaftor (34,65). Dessa forma, o modelo assume que, uma vez que o ppVEF1 de um paciente fique abaixo de 30 pontos percentuais, ele se torna elegível para receber um transplante de pulmão.

Entre todos os pacientes que são elegíveis para o transplante de pulmão, apenas uma proporção dos pacientes recebe um transplante devido a vários fatores, incluindo requisitos de lista de espera, a disponibilidade de um órgão doador compatível e o estado de saúde do paciente. No entanto, não é possível modelar qual paciente recebe um transplante com esse nível de detalhamento. Em vez disso, a porcentagem de pacientes elegíveis que recebem um transplante de pulmão foi estimada em 24,5%, com base nos dados disponíveis do Relatório Anual do Registro de FC do Reino Unido de 2019 (66). A probabilidade de receber um transplante de pulmão é aplicada igualmente a todos os pacientes durante o ciclo em que seu ppVEF1 caiu abaixo do limite de 30 pontos percentuais. Se um paciente não for transplantado nesse ciclo, presume-se que ele não será transplantado pelo restante da vida.

As consequências de receber um transplante de pulmão se refletem no risco de morte aplicado, nos custos acumulados e nas utilidades atribuídas com base no tempo desde o transplante. O risco de mortalidade pós-transplante pulmonar assume mortalidade anual constante de 15,2% no primeiro ano após o transplante e 5,4% a cada ano subsequente. Essas estimativas são derivadas de dados de sobrevida de 8.381 pacientes adultos com FC (todos os genótipos) que receberam um transplante de pulmão entre janeiro de 1990 e junho de 2015, com sobrevida mediana de 9,4 anos (67).

5.11.4.4 Eventos adversos

Eventos adversos (excluindo exacerbações pulmonares) que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor e tiveram ≥ 1 ponto percentual de diferença entre pacientes tratados e placebo de EVOLVE ou EXPAND foram selecionados para inclusão no modelo econômico. Esta regra foi aplicada para incluir eventos mais prováveis de ocorrer em pacientes que recebem tezacaftor-ivacaftor que naqueles que recebem apenas tratamento padrão. As probabilidades observadas ao longo das respectivas durações dos estudos foram convertidas em taxas de eventos constantes para serem usadas como *inputs* no modelo (**Tabela 26**).

Tabela 26 - Taxas anuais de incidência de eventos adversos por genótipo

Eventos adversos	F/F		F/RF	
	Tezacaftor-ivacaftor	Tratamento padrão	Tezacaftor-ivacaftor	Tratamento padrão
Cefaleia	0,355	0,397	0,204	0,544
Infecção do trato respiratório superior	0,202	0,152	0,414	0,544
Dor abdominal	0,335	0,418	0,544	0,811
Diarreia	0,157	0,208	0,414	0,372
Rash	0,385	0,335	0,457	0,587
Alanina aminotransferase aumentada	0,853	0,661	1,331	0,995
Congestão nasal	0,094	0,097	0,081	0,204
Aumento da creatina fosfoquinase	0,017	0,035	0,081	0,040
Aspartato aminotransferase aumentou	0,130	0,115	0,121	0,121
Rinorreia	0,193	0,208	0,329	0,204
Rinite	0,094	0,097	0,372	0,245
Gripe	0,139	0,070	0,081	0,287

5.11.5 Custo

5.11.5.1 Custo anual de tezacaftor-ivacaftor

O custo anual de aquisição de Symdeko[®] foi derivado da posologia do tratamento e do preço do medicamento extraído da lista de preços de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foi utilizado o preço máximo de venda ao governo sem impostos (**Tabela 27**).

O modelo de negócios que a Vertex opera no Brasil é aquele no qual o Governo é o importador direto dos medicamentos que dispõe de imunidade tributária, ou seja, o modelo comercial já praticado não contempla a aplicação dos impostos.

Tabela 27 - Custo anual do tratamento com Symdeko[®]

	Symdeko [®]
Custo do medicamento (com 5% de desconto sobre o PMVG sem impostos)	R\$ 47,501.47*
Comprimidos por embalagem	56
Comprimidos por dia	2

* Lista de preços de medicamentos (CMED) de 07/06/2021

Não é realista supor que o preço de Symdeko[®] permanecerá constante por todo o horizonte de vida, que pode ser décadas para alguns pacientes simulados no modelo, especialmente devido ao provável advento de opções genéricas entrando no mercado no vencimento da patente. Portanto, o modelo assume que o preço diminui no momento da perda da exclusividade o que ocorrerá em 12 anos. A redução do preço do medicamento, de 60%, foi extraída de um artigo da Generics and Biosimilars Initiative (68).

5.11.5.2 Custo anual do monitoramento do uso de tezacaftor-ivacaftor

O custo dos testes de função hepática e visitas do oftalmologista são aplicados aos pacientes que recebem tezacaftor-ivacaftor, de acordo com a seção de “Advertências e Precauções” da bula do medicamento (38). Os testes incluem um teste de função hepática para as concentrações de aspartato transaminase, alanina transaminase e bilirrubina três, seis, nove e 12 meses após o início do tratamento, bem como duas visitas ao oftalmologista no primeiro ano. Para os anos subsequentes, considerou-se um teste de função hepática e uma consulta médica em atenção especializada (**Tabela 28**). Os custos dos procedimentos foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (Sigtap), quais sejam: 0202010643 - Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO); 0202010651 - Dosagem de

transaminase glutamico-piruvica (TGP); 0202010201 - Dosagem de bilirrubina total e frações; 0301010072 - Consulta médica em atenção especializada.

Tabela 28 - Custos de monitoramento do uso de tezacaftor-ivacaftor

	Custo
Custo anual no primeiro ano	R\$ 44,12
Custo anual nos anos subsequentes	R\$ 12,01

5.11.5.3 Custos de monitoramento por ppVEF1

Os custos de monitoramento da doença são incluídos no modelo para capturar o custo de cuidados médicos de rotina para FC, incluindo consultas, hospitalizações, prevenção de infecções, gerenciamento de comorbidades etc. Os custos de monitoramento são aplicados no modelo pela gravidade da doença, definida por limites ppVEF1 e são divididos por custos anuais não relacionados a exacerbação pulmonar e custos de eventos relacionados a exacerbação pulmonar, para garantir que o modelo não duplique os custos de contagem de eventos de exacerbação.

Os dados públicos (“dissemin”) do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e do Sistema de Informação Ambulatorial do DATASUS de abril de 2020 a março de 2021 foram utilizados para o custo do acompanhamento anual da doença e tratamento das exacerbações pulmonares. Apenas dados de pacientes ≥ 12 anos foram incluídos na análise. Para todas as extrações os seguintes CID foram utilizados: E84.0, E84.1, E84.8, E84.9. Para o monitoramento hospitalar, foi utilizado o banco de dados RD [dados consolidados de pacientes internados]; para acompanhamento ambulatorial sem uso de medicamentos, utilizou-se o banco de dados AP [dados ambulatoriais] e, para o custo anual dos medicamentos, foi utilizado o banco de dados AM [dados de medicamentos]. O custo do monitoramento hospitalar e da assistência farmacêutica foi calculado como a média dos gastos totais em procedimentos relacionados à FC por paciente. Para o monitoramento hospitalar, foi calculado o custo total médio por evento de procedimentos relacionados à FC e assumiu-se um evento por ano por paciente (9).

Feng et al. estudaram o impacto do ivacaftor nos resultados de hospitalização relacionados à FC nos EUA (69). As taxas de hospitalização em doze meses e os custos de 143 pacientes tratados com ivacaftor entre 2012 e 2015 foram comparados antes e depois do início da terapia com ivacaftor. A análise indicou que as internações relacionadas com a FC diminuíram 81% após o início do medicamento. Uma vez que todos os moduladores de CFTR, incluindo tezacaftor-ivacaftor, mostraram impacto

semelhante em eventos de internação durante os ensaios clínicos e durante os estudos de extensão aberta, a redução em internações hospitalares foi aplicada ao custo de internações hospitalares para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor.

O impacto esperado dos moduladores de CFTR nos custos de farmacoterapia foi derivado de outro estudo de coorte retrospectivo de 84 pacientes que receberam ivacaftor entre 2012 e 2014 em um plano de saúde comercial dos EUA (70). O estudo avaliou mudanças com relação às exacerbações pulmonares, hospitalizações e uso de antibióticos intravenosos nos 12 meses antes e depois do início da terapia com ivacaftor em um cenário de mundo real. O estudo relatou que o uso ambulatorial de antibióticos intravenosos e de antibióticos inalatórios diminuiu significativamente no período pós-ivacaftor, de 29,8% para 16,7% (44,0%) e 47,6% para 36,9% (redução de 22,5%), respectivamente. A redução de 22,5% no uso de antibióticos inalatórios observada após o início do ivacaftor foi considerada representativa da redução nos custos de tobramicina incorridos por pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor. No modelo, o custo total da farmacoterapia para atendimento padrão foi de R \$ 6.098,39 e, para o tezacaftor-ivacaftor, foi aplicada redução de 22,5% no uso da tobramicina (os custos dos demais medicamentos, dornase alfa e pancreatina, foi igual no padrão de atendimento). A **Tabela 29** mostra os custos de farmacoterapia para o tezacaftor-ivacaftor e o padrão de atendimento.

Tabela 29 - Custo de farmacoterapia

Farmacoterapia custos	Terapia padrão	Tezacaftor-ivacaftor
Dornase alfa e pancreatina	R\$ 4.551,23	R\$ 4.551,23
Tobramicina	R\$ 1.547,16	R\$ 1.199,05
Total	R\$ 6.098,39	R\$ 5.750,28

Assim, os custos obtidos por meio do DATASUS foram aplicados aos pacientes que recebem atendimento padrão. Para pacientes em uso de tezacaftor-ivacaftor, foram aplicadas as reduções apresentadas anteriormente para monitoramento hospitalar e gastos com medicamentos. O custo do acompanhamento ambulatorial foi o mesmo para os dois grupos. Assumiu-se que esses valores (os obtidos do DATASUS e os resultantes de reduções específicas) foram aplicados a pacientes com ppFEV1 entre 40 e 70. Para indivíduos com ppFEV1 <40, foi assumido um custo 10% maior, e para indivíduos com a ppFEV1 ≥70, uma redução de 10% foi assumida. Os custos anuais de monitoramento do paciente são apresentados na **Tabela 30**.

Tabela 30 - Custo anual de monitoramento dos pacientes conforme grupo de tratamento

	Gravidade da doença	Custo hospitalar	Custo ambulatorial	Custo da farmacoterapia	Custo médico total
Tratamento padrão	ppVEF1 \geq 70	R\$ 1.407,39	R\$ 632,45	R\$ 5.488,55	R\$ 7.528,39
	ppVEF1 70-40	R\$ 1.563,77	R\$ 702,73	R\$ 6.098,39	R\$ 8.364,88
	ppVEF1 <40	R\$ 1.720,14	R\$ 773,00	R\$ 6.708,23	R\$ 9.201,37
Tezacaftor-ivacaftor	ppVEF1 \geq 70	R\$ 267,40	R\$ 632,45	R\$ 5.175,25	R\$ 6.075,11
	ppVEF1 70-40	R\$ 297,12	R\$ 702,73	R\$ 5.750,28	R\$ 6.750,12
	ppVEF1 <40	R\$ 326,83	R\$ 773,00	R\$ 6.325,31	R\$ 7.425,13

Vários estudos de mundo real demonstraram o impacto dos moduladores de CFTR nas exacerbações pulmonares, incluindo aquelas que requerem hospitalização e/ou antibiótico intravenoso. Uma das revisões de prontuários dos EUA mencionadas anteriormente relatou que menos exacerbações pulmonares exigiram internação hospitalar nos 12 meses após o início do ivacaftor em comparação com os 12 meses anteriores ao tratamento (13% *versus* 25%, $p= 0,033$) (70). Esses dados sugerem que os moduladores de CFTR reduzem o uso de recursos associados a eventos de exacerbação pulmonar quando eles ocorrem. No entanto, o modelo conservadoramente assume que o custo de um episódio de exacerbação pulmonar é o mesmo para um paciente que recebe tezacaftor-ivacaftor e um paciente que recebe apenas o tratamento padrão, de modo a não superestimar o impacto do tratamento nas exacerbações pulmonares (dado que a redução na taxa de eventos de exacerbação é rastreada explicitamente no modelo).

O custo da exacerbação pulmonar foi o custo médio por procedimento principal “03.03.14.002-0 Tratamento da fibrose cística com manifestações pulmonares” de abril de 2020 a março de 2021. Esse procedimento não foi considerado para os demais custos, de forma que não fosse contabilizado duas vezes. Assim como para os demais custos de gerenciamento, considerou-se o custo do DATASUS para os pacientes com ppVEF1 entre 40 e 70. Para aqueles com ppVEF < 40 o custo foi aumentado em 10% e, para aqueles com ppVEF1 \geq 70, o custo foi diminuído em 10% (**Tabela 31**).

Tabela 31 - Custo do evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1

Função pulmonar	Custo do evento de exacerbação pulmonar
ppFEV1 \geq 70	R\$ 2.170,02
ppFEV1 70-40	R\$ 2.411,13
ppFEV $<$ 40	R\$ 2.652,25

5.11.5.4 Custos do transplante pulmonar

Os custos do transplante e do acompanhamento anual dos pacientes transplantados foram extraídos do DATASUS. Foi realizada uma extração de dados abertos do Sistema de Informação Hospitalar e do Sistema de Informação de Ambulatorial do DATASUS (“dissemin”) de janeiro de 2010 a dezembro de 2021. Pelo relacionamento determinístico-probabilístico de registros, foi possível identificar pacientes com CID de FC (E84.0, E84.1, E84.8, E84.9) e CID de transplante pulmonar (Z94.2) e acompanhá-los desde a realização do procedimento cirúrgico (data índice). Para os procedimentos com valor zerado, foi realizada busca no Sigtap. Caso o procedimento não tivesse valor na Tabela do SUS, foi realizada busca no Painel de Preços do Ministério da Economia em 02/02/2021 tendo sido coletado o valor da unidade da compra por licitação mais atual, dando preferência pelas compras realizadas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde. O custo por ano de acompanhamento apresentados na **Tabela 32** correspondem à média de gasto anual por paciente. Devido ao pequeno número de pacientes com dados disponíveis a partir do terceiro ano, aplicou-se o mesmo custo de monitoramento do segundo ano após o transplante para todos os anos subsequentes.

Tabela 32 - Custo do transplante pulmonar e do acompanhamento dos transplantados

Custo do transplante	R\$ 85.690,66
Custo do primeiro ano de acompanhamento	R\$ 24.335,35
Custo do segundo ano de acompanhamento	R\$ 19.475,99
Custo dos anos subsequentes	R\$ 19.475,99

5.11.5.5 Custo de eventos adversos

Considerou-se como custo dos eventos adversos o valor de procedimentos do Sigtap (Tabela 33).

Tabela 33 - Custeio dos eventos adversos

Evento adverso	Custo por evento	Tezacaft or-ivacaftor	Tratamento padrão	Fontes
Cefaleia	R\$ 10,00	R\$ 5,44	R\$ 2,04	SIGTAP (03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 152,97	R\$ 83,17	R\$ 63,35	SIGTAP (0303140100 TRATAMENTO DE INFECCOES AGUDAS DAS VIAS AEREAS SUPERIORES)
Dor abdominal	R\$ 10,00	R\$ 8,11	R\$ 5,44	SIGTAP (03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)
Diarreia	R\$ 324,90	R\$ 120,71	R\$ 134,56	SIGTAP (03.03.01.006-1 - TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS INTESTINAIS)
Rash	R\$ 10,00	R\$ 5,87	R\$ 4,57	SIGTAP (03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)
Alanina aminotransferase aumentada	R\$ 139,42	R\$ 138,76	R\$ 185,59	SIGTAP (03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS)
Congestão nasal	R\$ 10,00	R\$ 2,04	R\$ 0,81	SIGTAP (03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)
Aumento da creatina fosfoquinase	R\$ 139,42	R\$ 5,61	R\$ 11,26	SIGTAP (03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS)
Aspartato aminotransferase aumentou	R\$ 139,42	R\$ 16,94	R\$ 16,94	SIGTAP (03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS)
Rinorreia	R\$ 10,00	R\$ 2,04	R\$ 3,29	SIGTAP (03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)
Rinite	R\$ 10,00	R\$ 2,45	R\$ 3,72	SIGTAP (03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)
Gripe	R\$ 582,42	R\$ 167,22	R\$ 47,03	SIGTAP (03.03.14.015-1 - TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE))
Sinusite	R\$ 152,97	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP (0303140100 TRATAMENTO DE INFECCOES AGUDAS DAS VIAS AEREAS SUPERIORES)
Aumento da bilirrubina sanguínea	R\$ 139,42	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP (03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS)
Custo total por paciente		R\$ 558,37	R\$ 478,59	

5.11.6 Utilidade

5.11.6.1 Regressão de Utilidades

Solem et al. (73) (73) (72) estimaram uma equação que define a relação entre a utilidade (escores do EQ-5D) e dois fatores de risco: o ppFEV1 e a ocorrência de exacerbações pulmonares. A relação estimada é a seguinte:

$$U = \beta_0 + \beta_1 \times ppFEV1 + \beta_2 ppFEV1^2$$

Onde U é a pontuação de utilidade obtida em EQ-5D e β_0 , β_1 e β_2 , são coeficientes do modelo.

No pôster apresentado na 21ª Conferência Anual Internacional da ISPOR em 2016, os autores mostraram as estimativas dos parâmetros para o Reino Unido e EUA. A análise foi concluída para o cenário nacional, utilizando o valor EQ-5D estimado para o Brasil. Os resultados da referida análise, utilizada neste estudo para avaliação econômica, são apresentados na **Tabela 34**.

Tabela 34 - Parâmetros estimados e erro padrão para a equação de utilidade

Parâmetro	Coefficiente	Valor de p
β_0	0,699	<0,001
β_1	0,502	<0,001
β_2	-0,266	0,002

5.11.6.2 Desutilidade por exacerbação pulmonar

O modelo econômico aplica uma desutilidade de 0,07 para a ocorrência de uma exacerbação pulmonar que requer tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalização com base na diminuição da utilidade EQ-5D observada para tais eventos entre os pacientes no ensaio principal do ivacaftor, STRIVE (71). Considera-se que cada exacerbação dura 30 dias, com base na duração média das exacerbações em ambos os braços de tratamento do STRIVE. Esta é um pressuposto conservador, uma vez que os moduladores de CFTR demonstraram uma redução na duração desses eventos, bem como na frequência.

Os eventos adversos incluídos no modelo econômico não são considerados graves e, portanto, nenhum decréscimo de utilidade foi aplicado.

5.11.6.3 Incremento de utilidade específica do tratamento

Atribuir pontuações de utilidade com base apenas em ppVEF1 e exacerbações pulmonares não conseguiria capturar os benefícios extrapulmonares de tezacaftor-ivacaftor, incluindo benefícios para outros sistemas de órgãos e melhorias gerais no funcionamento, bem-estar e qualidade de vida não relacionadas aos resultados respiratórios. Tanto no EVOLVE quanto no EXPAND, o tratamento com tezacaftor-ivacaftor proporcionou benefícios em vários domínios não respiratórios do CFQ-R, incluindo funcionamento físico, funcionamento social, percepções de saúde, vitalidade e carga de tratamento (72). O modelo captura esses benefícios incorporando um incremento de utilidade específica do tratamento - ou seja, um aumento na utilidade acima do previsto com base no ppVEF1 para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor. A magnitude desse incremento de utilidade foi derivada de análises *post-hoc* nas quais o algoritmo de pontuação baseado em preferência CFQ-R-8D foi usado para calcular as utilidades do estado de saúde a partir dos dados CFQ-R coletados nos ensaios clínicos.

A análise *post-hoc* de EXPAND demonstrou que, na população F/RF, tezacaftor-ivacaftor melhorou os valores de utilidade CFQ-R-8D substancialmente além do que seria esperado com base na melhora observada em ppVEF1 sozinho. Depois de ajustar para ppVEF1, o tezacaftor-ivacaftor melhorou a utilidade do CFQ-R-8D em 0,04 pontos (76); assim, o modelo econômico assume que um paciente F/RF tratado com tezacaftor-ivacaftor terá uma pontuação de utilidade 0,04 unidades maior do que a de um paciente com o mesmo valor de ppVEF1 que está recebendo apenas tratamento padrão. CFQ-R-8D também foi analisado para a população F/F em EVOLVE; no entanto, os incrementos específicos não foram considerados estatisticamente significantes após o ajuste para ppVEF1, portanto, o modelo não assume incremento de utilidade específico de tratamento nesta população.

5.11.6.4 Utilidades pós-transplante pulmonar

Os pressupostos para a utilidade pós-transplante de pulmão são baseadas naquelas publicadas por Whiting *et al.* (2014) (60) que calcularam valores de utilidade EQ-5D ponderadas para pacientes pós-transplante de pulmão, independentemente do tratamento prévio e estado clínico antes do transplante com base no estudo transversal de Anyanwu *et al.* (2001) (73). O número de meses desde o transplante foi usado para ponderar os valores médios de utilidade medidos em diferentes períodos de tempo após

o transplante pulmonar bilateral. O valor de utilidade EQ-5D resultante aplicado a todos os pacientes pós-transplante de pulmão é 0,81.

5.12 Resultados

5.12.1 Valor geral de tezacaftor-ivacaftor

Ao longo de um horizonte de vida, o tratamento com tezacaftor-ivacaftor em combinação com o tratamento padrão para os pacientes com idade ≥ 12 anos com um genótipo F/F ou F/RF resultou em uma sobrevida mediana incremental prevista de 8,23 anos versus o tratamento padrão sozinho (43,50 vs 35,27). O tratamento resultou em 7,87 anos de vida adicionais não descontados em comparação com tratamento padrão sozinho. Além do ganho de sobrevida substancial, o tezacaftor-ivacaftor melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde (2,55 QALYs não descontados adicionais *versus* tratamento padrão). O ICER resultante para tezacaftor-ivacaftor foi de R \$ 1.549.120,03 por LY ganho e R \$ 1.580.752,23 por QALY ganho (**Tabela 35**).

Tabela 35 - Resultados de custo-efetividade de caso-base em todos os genótipos e comparadores

	Sobrevida mediana prevista incremental (anos)	LYs incrementais (não descontado)	QALYs incrementais (descontados)	Custos totais incrementais (descontados)	ICER (Custo/QALY)
F/F					
TEZ/IVA vs TP	42,91	7,78	2,51	R\$ 4.018.986,28	R\$ 1.601.081,15
F/RF					
TEZ/IVA vs TP	50,18	8,91	3,04	R\$ 4.222.855,28	R\$ 1.387.883,36
Ponderado					
TEZ/IVA vs TP	43,50	7,87	2,55	R\$ 4.035.295,80	R\$ 1.580.752,23

TEZ/IVA: tezacaftor-ivacaftor. TP: Tratamento padrão. O medicamento modulador de CFTR é utilizado em combinação com o tratamento padrão

5.12.2 Resultados para a população F/F

5.12.2.1 Resultados clínicos na população F/F

Ao longo de um horizonte de vida, o tratamento com tezacaftor-ivacaftor em uma população F/F com 12 anos de idade ou mais foi associado a um aumento de 7,78 LYs não descontados em comparação com o tratamento padrão sozinho (**Tabela 36**).

A sobrevida mediana prevista (ou seja, idade na morte) na coorte tratada com tezacaftor-ivacaftor foi de 42,918 anos, um aumento de 8,05 anos em comparação com a coorte que utilizou apenas o tratamento padrão. Uma comparação das curvas de sobrevida projetadas específicas para o tratamento é apresentada na Figura 20. Os LYs residuais incrementais (ou seja, anos desde a entrada no modelo) são representados pela área entre as duas curvas de sobrevivência, enquanto a sobrevida mediana prevista incremental é representada pela distância entre as duas curvas de sobrevida no ponto onde 50% de cada coorte morreu. Ao contrário da mediana, a média pode ser influenciada pela cauda longa da curva de sobrevida (Figura 20).

Além de aumentar a sobrevida geral (**Figura 20**), o tezacaftor-ivacaftor foi associado a melhoras substanciais na qualidade de vida relacionada à saúde: 7,16 QALYs adicionais não descontados *versus* tratamento padrão (**Tabela 36**).

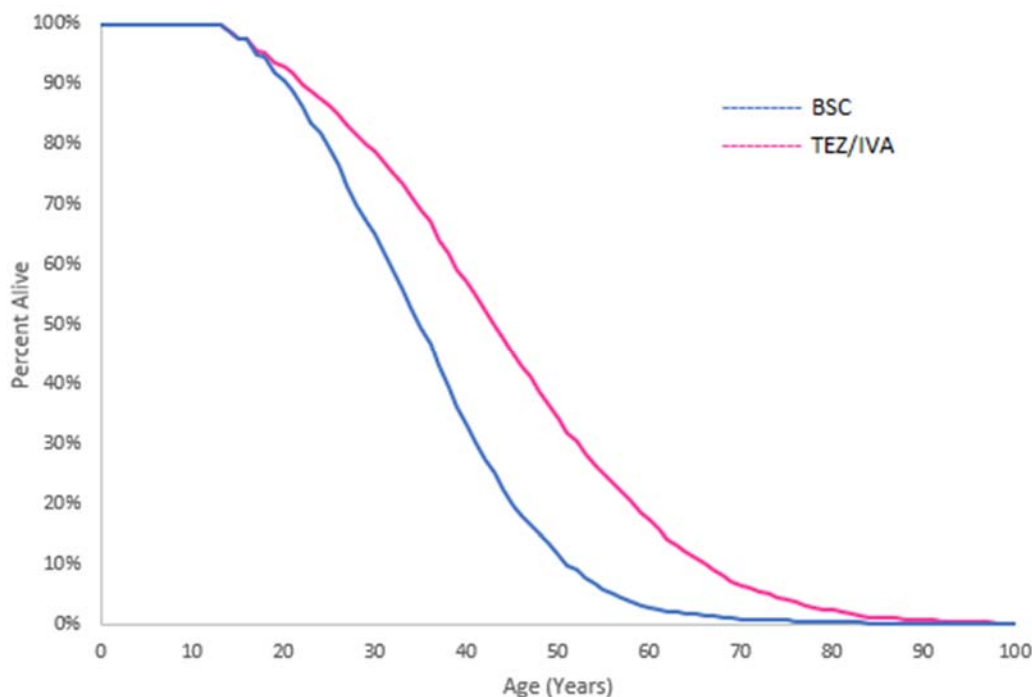
O modelo também previu que os pacientes que receberam tezacaftor-ivacaftor passaram mais tempo em categorias de função pulmonar mais altas em comparação com aqueles que tratamento padrão sozinho: 14,02% dos anos de vida residuais para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor foram gastos com doença leve (ou seja, ppVEF1 \geq 70) *versus* apenas 7,32% para pacientes do tratamento padrão. Da mesma forma, os pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor passaram substancialmente menos tempo com doença grave (22,57% dos anos de vida residuais *versus* 39,50% para pacientes do tratamento padrão sozinho) (**Figura 21**). A taxa de exacerbações pulmonares anualizada para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor foi reduzida em aproximadamente 47,67% em relação ao comparador ativo (de 1,31 eventos por ano para tratamento padrão para 0,69 para tezacaftor-ivacaftor). Tezacaftor-ivacaftor também foi associado a menos transplantes de pulmão do que o tratamento padrão (4,8% dos pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor *versus* 10% para tratamento padrão).

Tabela 36 - Resultados clínicos do caso base para a população F/F

	Tezacaftor-ivacaftor	Tratamento padrão	Tezacaftor-ivacaftor vs. Tratamento padrão
Sobrevida			
LYs médios não descontados	22,10	14,32	7,78
LYs médios descontados	12,08	9,48	2,60
Sobrevida mediana prevista	42,91	34,86	8,05
Qualidade de vida relacionada à saúde			
QALY médio não descontado	19,10	12,24	7,16
QALY médio descontado	10,71	8,20	2,51
Outros desfechos clínicos			
LYs médios não descontados			
Com doença leve	2,99	0,94	2,05
Com doença moderada	13,52	6,82	6,70
Com doença grave	4,81	5,06	-0,25
Número total de exacerbações pulmonares	14,65	16,83	-2,18
Taxa anual de exacerbações pulmonares (por paciente-ano)	0,69	1,31	-0,63
Porcentagem submetida a transplante pulmonar	4,8%	10,0%	-5,2%
Tempo mediano para morte ou transplante pulmonar	18,50	11,50	7,00

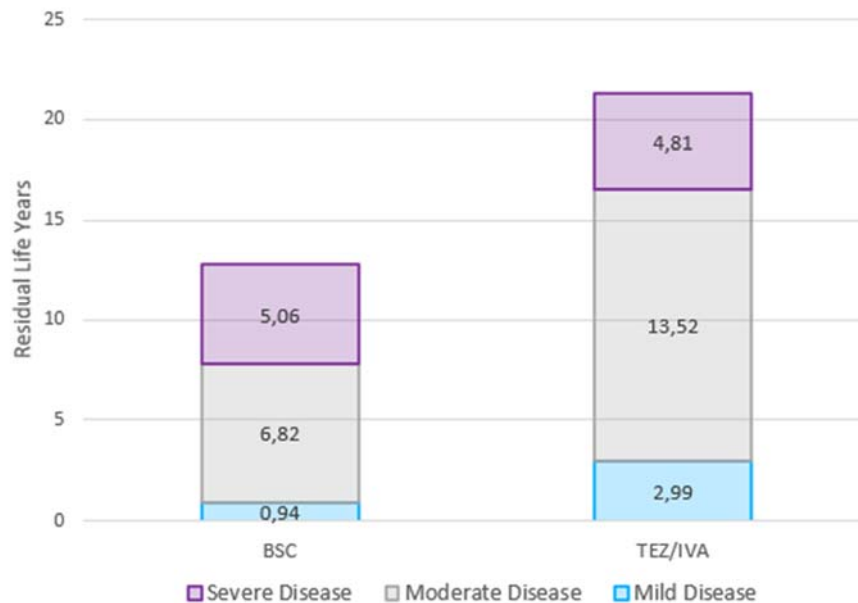
Tezacaftor-ivacaftor é utilizado em combinação ao tratamento padrão. LY: anos de vida, do inglês, *life-years*; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade, do inglês, *quality-adjusted life-years*

Figura 20 - Sobrevivência projetada pelo modelo para a população F/F



TEZ/IVA: Tezacaftor-ivacaftor; BSC: tratamento padrão

Figura 21 - Anos de vida residuais gastos em categorias ppVEF1 na população F/F



TEZ/IVA: Tezacaftor-ivacaftor; BSC: tratamento padrão

5.12.2.2 Desfechos econômicos da população F/F

Ao longo do horizonte de vida, o custo incremental associado ao tratamento com tezacaftor-ivacaftor em comparação com o tratamento padrão sozinho foi de R \$ 4.018.986,28, que rendeu um ICER de aproximadamente R \$ 1.547.139,01 por LY ganho e R \$ 1.601.081,15 por QALY ganho em relação ao tratamento padrão. A maioria dos custos incrementais foram associados ao custo do medicamento (R\$ 4.031.348,29). O Tezacaftor-ivacaftor foi associado à redução de custos, incluindo R \$ 858,09 a menos em custos de eventos adversos e R \$ 8.520,56 a menos em custos relacionados à exacerbação pulmonar. O tezacaftor-ivacaftor também diminuiu o custo médio do transplante de pulmão em R \$ 9.450,84 em comparação com o tratamento padrão (Tabela 37).

Tabela 37 - Resultados de custo-efetividade do caso-base na população F/F

Parâmetro	Tezacafto r-ivacaftor	Tratamento padrão	Tezacaftor-ivacaftor vs. Tratamento padrão
Custos			
Custo de aquisição de medicamento	R\$ 4.031.348,29	R\$ 0,00	R\$ 4.031.348,29
Custos de gestão de doenças não relacionadas à exacerbação pulmonar*	R\$ 83.134,97	R\$ 76.817,19	R\$ 6.317,78
Custos de gestão de doenças relacionadas à exacerbação pulmonar *	R\$ 18.732,59	R\$ 27.253,16	-R\$ 8.520,56
Custos de transplante de pulmão	R\$ 5.182,54	R\$ 14.633,38	-R\$ 9.450,84
Custo dos eventos adversos	R\$ 3.202,6	R\$ 4.060,35	-R\$ 858,09
Custo de monitoramento	R\$ 149,71	R\$ 0,00	R\$ 149,71
Custo total*	R\$ 4.141.750,37	R\$ 122.764,08	R\$ 4.018.986,28
Razão de custo-efetividade incremental			
Custo por QALY ganho			R\$ 1.601.081,15
Custo por LY ganho			R\$ 1.547.139,01

* Os custos do monitoramento relacionadas e não relacionados à exacerbação pulmonar acumulados durante o período prolongado de sobrevida para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor foram excluídos. Essas estimativas foram calculadas a partir do *output* do modelo, subtraindo os custos durante a sobrevida estendida dos custos acumulados durante a simulação de vida.

5.12.3 Resultados para a população F/RF

5.12.3.1 Resultados clínicos na população F/RF

Ao longo de um horizonte de vida, o tratamento com tezacaftor-ivacaftor foi associado a um aumento de 8,91LYs não descontados em comparação com o tratamento com tratamento padrão sozinho (22,98 LYs para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor *versus* 14,07 para aqueles tratado apenas com tratamento padrão (Tabela 38). A sobrevida mediana prevista (ou seja, idade na morte) na coorte tratada com tezacaftor-ivacaftor foi de 50,18 anos, um aumento de 10,23 anos em comparação com a coorte que usou apenas tratamento padrão. Uma comparação das curvas de sobrevida projetadas específicas para o tratamento é apresentada na

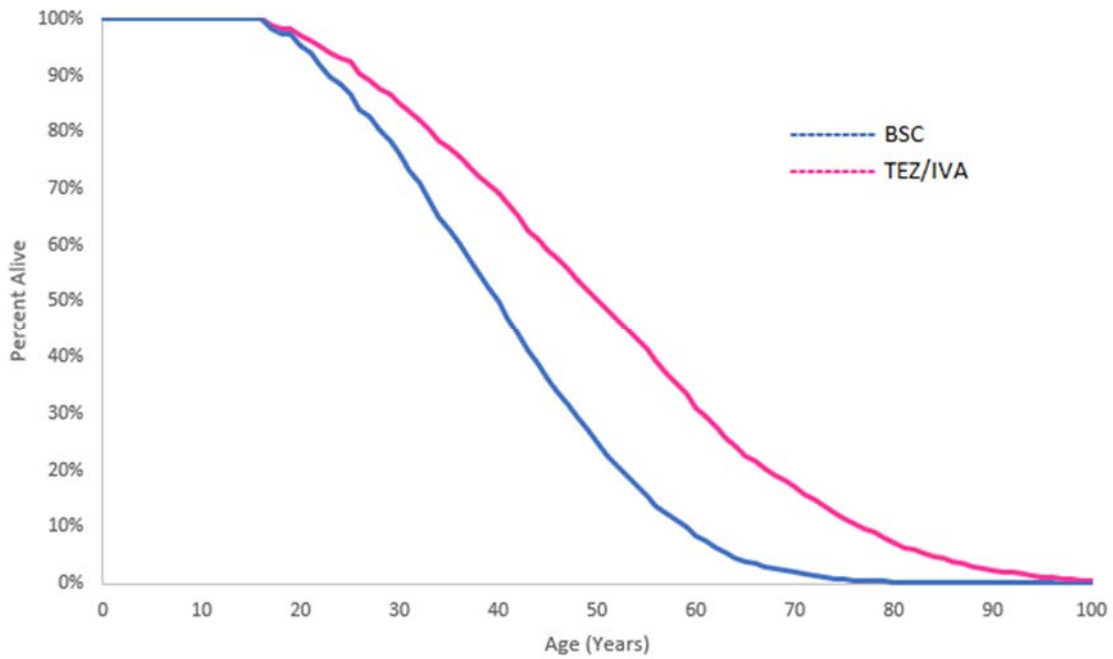
Figura 22.

Além de aumentar a sobrevida global (**Figura 22**), tezacaftor-ivacaftor foi associado a melhoras substanciais na qualidade de vida relacionada à saúde: 9,16 QALYs não descontados adicionais *versus* tratamento padrão (**Tabela 38**). O modelo também previu que os pacientes que receberam tezacaftor-ivacaftor passaram mais tempo em categorias superiores de função pulmonar em comparação com aqueles que receberam tratamento padrão sozinho – 29,55% dos anos de vida residuais para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor foram gastos com doença leve (ou seja, ppVEF1 \geq 70) *versus* apenas 13,77% para pacientes da coorte de tratamento padrão (Figura 23). Da mesma forma, os pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor passaram consideravelmente menos tempo com doença grave (9,07% dos anos de vida residuais *versus* 24,42% para pacientes que utilizaram tratamento padrão) (**Figura 23**). A taxa de exacerbações pulmonares anualizada foi reduzida em aproximadamente 47,62% em relação ao tratamento padrão (de 1,08 evento por ano para tratamento padrão para 0,56 para tezacaftor-ivacaftor). Tezacaftor-ivacaftor também foi associado a menos transplantes de pulmão (apenas 0,9% dos pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor *versus* 3,7% para tratamento padrão).

Tabela 38 - Resultados clínicos do caso base para a população F/RF

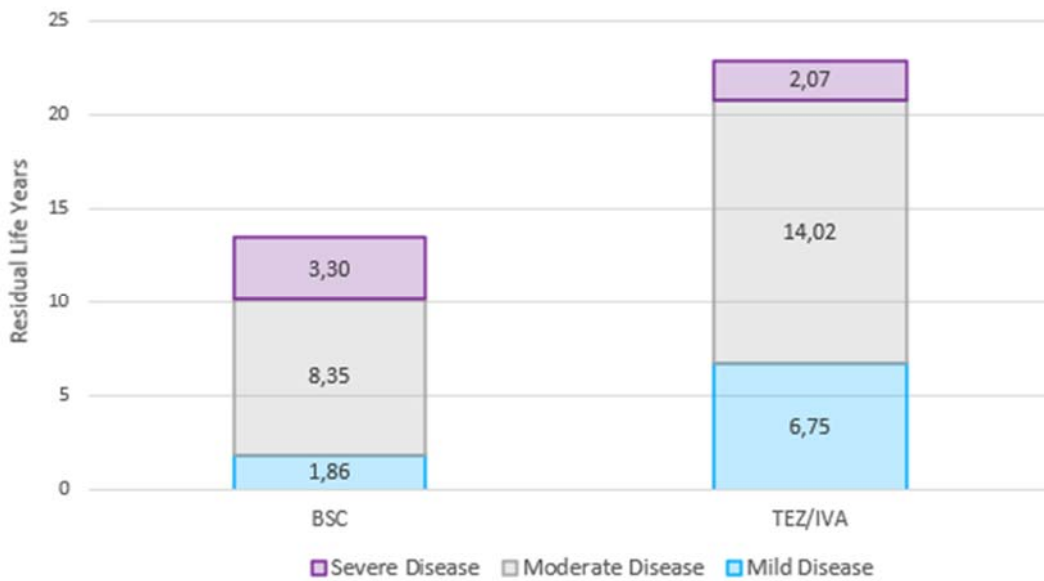
	Tezacaftor-ivacaftor	Tratamento padrão	Tezacaftor-ivacaftor vs. Tratamento padrão
Sobrevida			
LYs médios não descontados	22,98	14,07	8,91
LYs médios descontados	11,81	9,12	2,69
Sobrevida mediana prevista	50,18	39,95	10,23
Qualidade de vida relacionada à saúde			
QALY médio não descontado	21,47	12,31	9,16
QALY médio descontado	11,09	8,05	3,04
Outros desfechos clínicos			
LYs médios não descontados			
Com doença leve	6,75	1,86	4,89
Com doença moderada	14,02	8,35	5,67
Com doença grave	2,07	3,30	-1,23
Número total de exacerbações pulmonares	12,89	14,55	-1,66
Taxa anual de exacerbações pulmonares (por paciente-ano)	0,56	1,08	-0,51
Porcentagem submetida a transplante pulmonar	0,9%	3,7%	-2,8%
Tempo mediano para morte ou transplante pulmonar	18,50	11,50	7,00

Figura 22 - Sobrevida projetada pelo modelo para a população F/RF



TEZ/IVA: Tezacaftor-ivacaftor; BSC: tratamento padrão

Figura 23 - Anos de vida residuais gastos em categorias ppVEF1 na população F/RF



TEZ/IVA: Tezacaftor-ivacaftor; BSC: tratamento padrão

5.12.3.2 Desfechos econômicos da população F/RF

Ao longo do horizonte de vida, o custo incremental associado ao tratamento com tezacaftor-ivacaftor em comparação com o tratamento padrão sozinho foi de R\$ 4.222.855,28, que rendeu um ICER de aproximadamente R\$ 1.571.138,16 por LY ganho e R\$ 1.387.883,36 por QALY ganho em relação ao tratamento padrão sozinho (**Tabela 39**). A maioria dos custos incrementais foram associados aos custos do medicamento (R\$ 4.230.168,54). Tezacaftor-ivacaftor foi associado à economia de custos, incluindo R\$ 7.363,75 a menos em custos de relacionados à exacerbação pulmonar. Tezacaftor-ivacaftor também foi projetado para diminuir o custo médio do transplante de pulmão em R\$ 3.964,47 em comparação com o tratamento padrão sozinho.

Tabela 39 - Resultados de custo-efetividade do caso-base na população F/RF

Parâmetro	Tezacaftor-ivacaftor	Tratamento padrão	Tezacaftor-ivacaftor vs. Tratamento padrão
Custos			
Custo de aquisição de medicamento	R\$ 4.230.168,54	R\$ 0,00	R\$ 4.230.168,54
Custos de gestão de doenças não relacionadas à exacerbação pulmonar*	R\$ 78.982,66	R\$ 75.155,67	R\$ 3.826,99
Custos de gestão de doenças relacionadas à exacerbação pulmonar *	R\$ 14.927,46	R\$ 22.291,20	-R\$ 7.363,75
Custos de transplante de pulmão	R\$ 512,58	R\$ 4.477,05	-R\$ 3.964,47
Custo dos eventos adversos	R\$ 6.491,10	R\$ 6.463,34	R\$ 27,76
Custo de monitoramento	R\$ 160,21	R\$ 0,00	R\$ 160,21
Custo total*	R\$ 4.331.242,56	R\$ 108.387,27	R\$ 4.222.855,28
Razão de custo-efetividade incremental			
Custo por QALY ganho			R\$ 1.387.883,36
Custo por LY ganho			R\$ 1.571.138,16

* Os custos do monitoramento relacionadas e não relacionados à exacerbação pulmonar acumulados durante o período prolongado de sobrevida para pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor foram excluídos. Essas estimativas foram calculadas a partir do *output* do modelo, subtraindo os custos durante a sobrevida estendida dos custos acumulados durante a simulação de vida.

5.13 Análise de cenários

Foram avaliados os seguintes cenários:

- Desconto diferencial (3,5% para custos e 1,5% para desfechos em saúde; 5% para custos e 0% para resultados de saúde)
- Diminuição do preço conforme o mínimo determinado pela legislação (35%)
- Coortes de linha de base específicas por idade (12 anos)

- Exclusão de custos de gestão de doenças durante o período de sobrevivência prolongada

5.13.1 Cenário 1: Desconto diferencial

Como mencionado anteriormente, acadêmicos e agências de ATS têm reconhecido que o uso de descontos não diferenciais subestima o valor de tecnologias cujos benefícios são experimentados em longo prazo (48–50). Dessa forma, apresentam-se os resultados da análise considerando um desconto de 3,5% para custos e de 1,5% para benefícios (cenário 1.1), como recomendado por várias agências governamentais e de avaliação de tecnologias em saúde, como o Instituto Nacional de Saúde da Holanda (49), bem como o Green Book do Tesouro do Reino Unido (50). Também foi analisado outro cenário usando 5% para custos e 0% para resultados de saúde (cenário 1.2).

5.13.2 Cenário 2: Diminuição do preço conforme o mínimo determinado pela legislação (35%)

Conforme relatado por artigo da *Generics and Biosimilar Initiative*, apresentação realizada pela presidente da Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (Pró Genéricos), Telma Salles, na conferência global da *International Generic and Biosimilar Medicines Association* mostrou que os genéricos no Brasil custam em média 60% a menos que o medicamento de referência (68). Foi elaborado um cenário no qual o medicamento genérico custará o mínimo estabelecido por lei – 35% menor (74).

5.13.3 Cenário 3: Coortes de linha de base específicas por idade

O caso base explora os resultados clínicos e econômicos do tratamento com tezacaftor-ivacaftor em pacientes com idade ≥ 12 anos. O modelo de sobrevivência preditivo publicado usado para estimar os resultados de longo prazo em pacientes tratados com lumacaftor-ivacaftor concluiu que o início do tratamento em idades mais precoces leva a um maior benefício de sobrevivência (51). Este cenário explora esse conceito simulando e comparando os resultados de pacientes que iniciam tezacaftor-ivacaftor aos 12 anos.

5.13.4 Cenário 4: Exclusão de custos de gestão de doenças durante o período de sobrevivência prolongada

Tratamentos como moduladores CFTR que estendem a vida também estendem o período durante o qual o paciente recebe cuidados de suporte não intervencionistas (ou seja, tratamento padrão). Como a FC está associada a custos substanciais de



gerenciamento da doença, aumentar a sobrevivência na FC é caro, independente dos custos da terapia com modulador CFTR. No caso base, os custos de gerenciamento de doenças para pacientes moduladores de CFTR acumulados durante a sobrevivência prolongada (ou seja, após o "clone" tratado com tratamento padrão morrer) foram incluídos nas estimativas de custo. Este cenário exclui todos os custos incorridos de gerenciamento de doenças, incluindo aqueles experimentados como consequência do prolongamento da vida para pacientes tratados com moduladores CFTR.

5.13.5 Resultados

Em todas as análises de cenário, o ICER (custo com desconto por QALY ganho) para tezacaftor-ivacaftor *versus* tratamento padrão para a população total (ponderada) variou de R\$ 551.274,00 a R\$ 1.745.304,41 (**Tabela 40**).

Tabela 40 - Análises de cenário para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão
População total (ponderada)

	F/F			F/R					
	QALYs incrementais (descontados)	Custos incrementais (descontados)	ICER	QALYs incrementais (descontados)	Custos incrementais (descontados)	ICER	QALYs incrementais (descontados)	Custos incrementais (descontados)	ICER
Caso base	2,55	R\$ 4.035.295,80	R\$ 1.580.752,23	2,51	R\$ 4.018.986,28	R\$ 1.601.081,15	3,04	R\$ 4.222.855,28	R\$ 1.387.883,36
Cenário 1.1 – desconto de 3,5% para custos e 1,5% para benefícios	5,13	R\$ 4.508.840,80	R\$ 879.312,88	5,03	R\$ 4.488.459,58	R\$ 891.865,77	6,22	R\$ 4.743.224,83	R\$ 762.519,92
Cenário 1.2 – 5% de desconto para custos e 0% para benefícios	7,32	R\$ 4.035.295,80	R\$ 551.274,00	7,16	R\$ 4.018.986,28	R\$ 561.314,22	9,16	R\$ 4.222.855,28	R\$ 461.020,26
Cenário 2 – preço do genérico 35% menor que o medicamento de referência	2,55	R\$ 4.455.359,56	R\$ 1.745.304,41	2,51	R\$ 4.436.419,50	R\$ 1.767.377,93	3,04	R\$ 4.673.170,17	R\$ 1.535.883,82
Cenário 3 – idade na linha de base (aos 12 anos)	3,15	R\$ 4.544.959,55	R\$ 1.442.309,87	3,11	R\$ 4.493.030,53	R\$ 1.442.972,50	3,58	R\$ 5.142.143,30	R\$ 1.435.685,20
Scenario 4: Exclusão de custos de gestão de doenças durante o período de sobrevivência prolongada	2,55	R\$ 4.013.598,60	R\$ 1.572.252,75	2,51	R\$ 3.997.398,30	R\$ 1.592.480,95	3,04	R\$ 4.199.902,09	R\$ 1.380.339,56

Em relação ao cenário 3, é possível verificar que iniciar o tratamento com CFTRm tão cedo quanto indicado deve fornecer um benefício de sobrevida ainda maior: pessoas com FC que iniciam tezacaftor-ivacaftor + padrão de cuidado aos 12 anos têm expectativa de vida de 11,1 anos mais do que pessoas com FC tratadas apenas com o tratamento padrão (41,81 vs. 30,72).

5.14 Análise de sensibilidade

5.14.1 Análise de sensibilidade determinística

A análise avaliou um limite inferior e superior para cada parâmetro do modelo considerado. Os limites foram derivados de estatísticas descritivas, quando disponíveis (por exemplo, intervalos de confiança de 95%). Os parâmetros do modelo variaram em seus intervalos plausíveis são apresentados na **Tabela 41**.

Tabela 41 – Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Configurações do modelo				
Desconto - Custos	5%	0%	5%	Pressuposto
Desconto - Resultados em saúde	5%	0%	5%	Pressuposto
Comorbidades				
Prevalência de diabetes na linha de base	Múltiplos valores	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Incidência de diabetes (homens e mulheres)	Múltiplos valores	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Progressão da doença				
Taxa de declínio de pVEF1 sem uso de tezacaftor-ivacaftor				
F/F - 12 anos	-1,32	-1,056	-1,584	Pressuposto (± 20%)
F/F - Idade 13 a 17	-2,37	-1,896	-2,844	Pressuposto (± 20%)
F/F - Idade 18 a 24	-2,52	-2,016	-3,024	Pressuposto (± 20%)
F/F - Idade ≥25	-1,86	-1,488	-2,232	Pressuposto (± 20%)
F/RF - 12 anos	-0,80	-0,64	-0,96	Pressuposto (± 20%)
F/RF - Idade 13 a 17	-0,57	-0,456	-0,684	Pressuposto (± 20%)
F/RF - Idade 18 a 24	-1,85	-1,48	-2,22	Pressuposto (± 20%)
F/RF - Idade ≥25	-1,06	-0,848	-1,272	Pressuposto (± 20%)

Continua

Tabela 41 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística /continuação

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Equação exponencial de exacerbações pulmonares				
Parâmetro a - Idade <18	8,59	6,875	10,313	Pressuposto (± 20%)
Parâmetro a - Idade ≥18	3,79	3,031	4,546	Pressuposto (± 20%)
Parâmetro b - Idade <18	0,035	0,028	0,042	Pressuposto (± 20%)
Parâmetro b - Idade ≥18	0,026	0,021	0,031	Pressuposto (± 20%)
Transplante pulmonar				
Limiar para transplante de pulmão	30	20	40	Pressuposto
Probabilidade de transplante	25,5%	20,4%	30,6%	Pressuposto (± 20%)
Probabilidade de morte após o transplante, ano 1	15,2%	12,2%	18,2%	Pressuposto (± 20%)
Probabilidade de morte após o transplante, ano 2+	5,4%	4,3%	6,4%	Pressuposto (± 20%)
Eficácia de tezacaftor-ivacaftor				
Mudança aguda de ppVEF1 do baseline				
F/F	4,0	3,1	4,8	IC95% (42)
F/RF	6,8	5,7	7,8	IC95% (43)
Redução da taxa de declínio da ppVEF1				
F/F	61,5%	35,8%	86,1%	IC95% (44)
F/RF	61,5%	35,8%	86,1%	IC95% (44)
Razão de taxas de exacerbações pulmonares aguda (calibrada)*				
F/F	0,58	0,373	0,901	IC95% (42)
F/RF	0,64	0,307	1,334	IC95% (43)
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo (calibrada)*				
F/F	0,58	0,373	0,901	IC95% (44)
F/RF	0,64	0,307	1,334	IC95% (44)
Mudança aguda do baseline no escore z de peso-para-idade				
F/F	0	-0,030	0,050	IC95% (42)
F/RF	0,05	0,010	0,070	IC95%

Continua

Tabela 41 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística /continuação

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Descontinuação e adesão ao tratamento				
Taxa de descontinuação aguda				
F/F	0,143	0,114	0,172	Pressuposto (± 20%)
F/RF	0,081	0,065	0,097	Pressuposto (± 20%)
Taxa de descontinuação pós-aguda				
F/F	0,069	0,055	0,083	Pressuposto (± 20%)
F/RF	0,048	0,038	0,058	Pressuposto (± 20%)
Adesão (período de acompanhamento dos ensaios clínicos)				
F/F	98,8%	80%	100%	Pressuposto
F/RF	98,8%	80%	100%	Pressuposto
Adesão (após período de acompanhamento dos ensaios clínicos)				
F/F	80%	60%	100%	Pressuposto
F/RF	80%	60%	100%	Pressuposto
Segurança do tratamento				
Taxa anual de eventos adversos	Múltiplos valores	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custos				
Custos médicos anuais não relacionados às exacerbações pulmonares para pacientes em tratamento padrão sozinho				
Hospitalar - Doença leve	R\$ 1.407,39	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Hospitalar - Doença moderada	R\$ 1.563,77	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Hospitalar - Doença grave	R\$ 1.720,14	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Ambulatorial - Doença leve	R\$ 632,45	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Ambulatorial - Doença moderada	R\$ 702,73	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Ambulatorial - Doença grave	R\$ 773,00	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Farmacoterapia - Doença leve	R\$ 5.488,55	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Farmacoterapia - Doença moderada	R\$ 6.098,39	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)

Continua

Tabela 41 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística /continuação

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Farmacoterapia - Doença grave	R\$ 6.708,23	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custos médicos anuais não relacionados às exacerbações pulmonares para pacientes em tezacaftor-ivacaftor				
Hospitalar - Doença leve	R\$ 267,40	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Hospitalar - Doença moderada	R\$ 297,12	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Hospitalar - Doença grave	R\$ 326,83	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Ambulatorial - Doença leve	R\$ 632,45	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Ambulatorial - Doença moderada	R\$ 702,73	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Ambulatorial - Doença grave	R\$ 773,00	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Farmacoterapia - Doença leve	R\$ 5.175,25	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Farmacoterapia - Doença moderada	R\$ 5.750,28	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Farmacoterapia - Doença grave	R\$ 6.325,31	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo das exacerbações pulmonares para pacientes em tratamento padrão sozinho				
Doença leve	R\$ 2.170,02	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Doença moderada	R\$ 2.411,13	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Doença grave	R\$ 2.652,25	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo das exacerbações pulmonares para pacientes em tezacaftor-ivacaftor				
Doença leve	R\$ 2.170,02	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Doença moderada	R\$ 2.411,13	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Doença grave	R\$ 2.652,25	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)

Continua

Tabela 41 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística /continuação

Custos do transplante

pulmonar

Custo do transplante pulmonar	R\$ 85.690,66	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo pós-transplante - Ano 1	R\$ 24.335,35	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo pós-transplante - Ano 3	R\$ 19.475,99	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo pós-transplante - Ano 3	R\$ 19.475,99	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo pós-transplante - Ano 4-9	R\$ 19.475,99	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo pós-transplante - Ano 10+	R\$ 19.475,99	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)

Outros custos

Custo de monitoramento de tezacaftor-ivacaftor - Ano 1	R\$ 44,12	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo de monitoramento de tezacaftor-ivacaftor - Ano 2+	R\$ 12,01	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)
Custo por evento adverso	Múltiplos valores	20% menor	20% maior	Pressuposto (± 20%)

Utilidade

Desutilidade das exacerbações pulmonares	-0,043	-0,0308	-0,1092	IC95% (71)
Duração da exacerbação pulmonar (dias)	21,7	24	36	Pressuposto (± 20%)
Estratos de utilidade - Intercept (beta0)	0,699	0,555	0,817	Pressuposto (± 20%)
Estratos de utilidade - ppFEV1 coeficiente (beta1)	0,502	0,157	0,913	Pressuposto (± 20%)
Estratos de utilidade - Coeficiente quadrado ppFEV1 (beta2)	-0,266	-0,539	-0,009	Pressuposto (± 20%)
Utilidade pós-transplante	0,81	0,648	0,972	Pressuposto (± 20%)
Incremento de utilidade específico para o tratamento com tezacaftor-ivacaftor	0,04	0,02	0,06	IC95% Dados não publicados de EXPAND (43)

* Os intervalos de confiança de 95% para as razões de taxas de exacerbações pulmonares calibradas derivadas de erros padrão das razões de taxas de exacerbações pulmonares não calibradas

5.14.1.1 Resultados da análise de sensibilidade determinística

Os resultados da análise de sensibilidade determinística são exibidos em diagramas de tornados, que incluem os dez parâmetros que mais influenciam o ICER (custo por QALY com desconto) para cada população (**Tabela 42 e Figura 24** para toda a população; **Tabela 43 e Figura 25** para população F/F; e **Tabela 44 e Figura 26**

para população F/RF). Os resultados são mais sensíveis a redução do declínio de ppVEF1, a adesão ao tratamento após o período de acompanhamento dos ensaios clínicos e aos valores de utilidade por gravidade da doença.

Figura 24 - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para toda a população

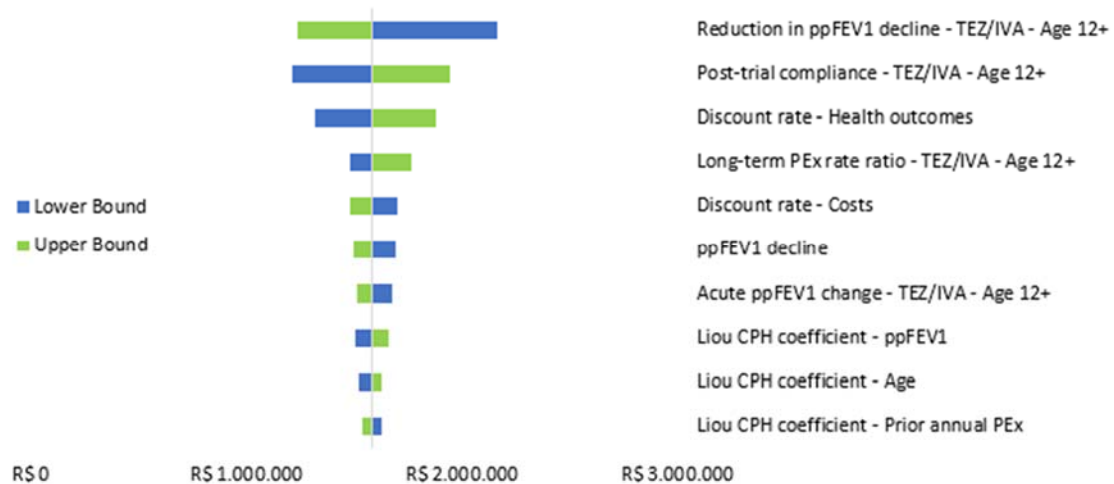


Figura 25 - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para população F/F

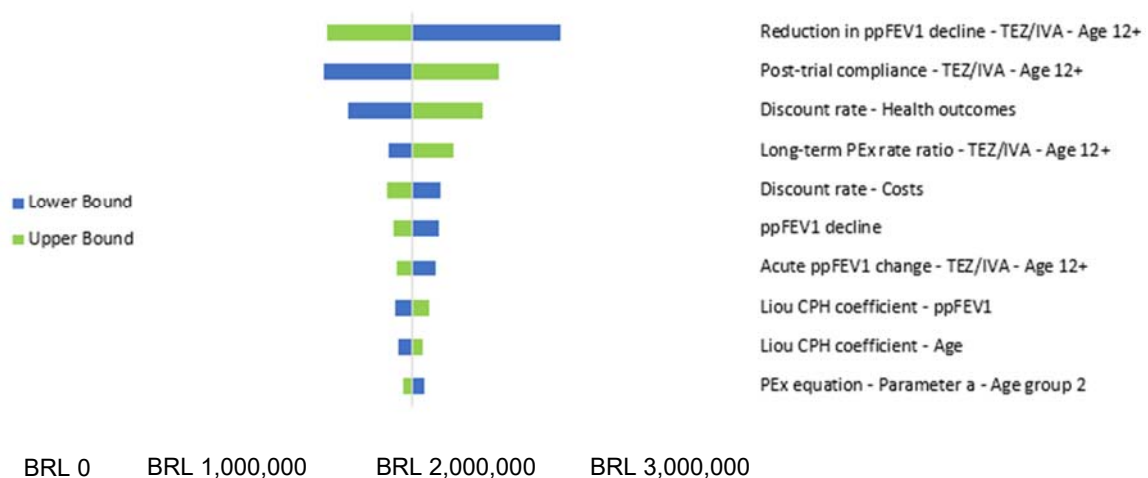


Figura 26 - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para a população F/RF

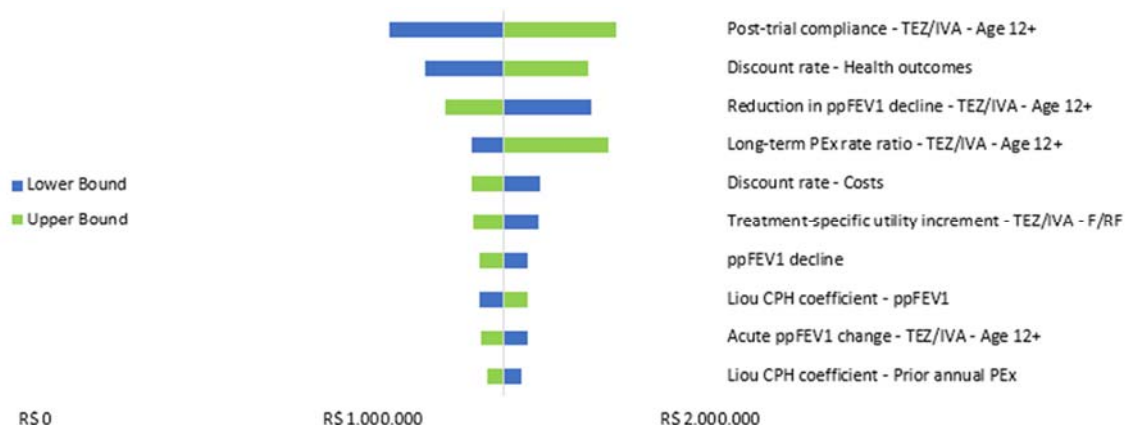


Tabela 42 - Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para toda a população

Variável	Caso Base	Limite inferior	Limite superior
Redução do declínio de ppVEF1 - tezacaftor-ivacaftor	R\$ 1.580.752,23	R\$ 2.162.791,37	R\$ 1.239.488,98
Adesão (após período de acompanhamento dos ensaios clínicos)	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.213.777,73	R\$ 1.947.726,74
Desconto para desfechos	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.316.600,06	R\$ 1.876.591,89
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.483.769,08	R\$ 1.767.521,96
Desconto para custos	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.699.248,57	R\$ 1.479.181,37
Mudança aguda de ppVEF1 do baseline	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.677.544,09	R\$ 1.517.304,24
Redução da taxa de declínio da ppVEF1	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.689.116,40	R\$ 1.500.901,10
Coefficiente dos riscos proporcionais Cox da equação de Liou - ppVEF1	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.508.860,15	R\$ 1.656.671,56
Coefficiente dos riscos proporcionais Cox da equação de Liou -idade	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.524.972,10	R\$ 1.628.911,53
Coefficiente dos riscos proporcionais Cox da equação de Liou – Exacerbação pulmonar anual anterior	R\$ 1.580.752,23	R\$ 1.624.782,85	R\$ 1.535.561,50

Tabela 43 - Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para população F/F

Variable	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Redução do declínio de ppVEF1 - tezacaftor-ivacaftor	R\$ 1.601.081,15	R\$ 2.227.897,28	R\$ 1.241.529,60
Adesão (após período de acompanhamento dos ensaios clínicos)	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.230.852,66	R\$ 1.971.309,65
Desconto para desfechos	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.333.321,70	R\$ 1.901.843,25
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.503.879,35	R\$ 1.774.100,97
Desconto para custos	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.720.602,04	R\$ 1.498.506,69
Mudança aguda de ppVEF1 do baseline	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.700.596,79	R\$ 1.538.157,53
Redução da taxa de declínio da ppVEF1	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.713.698,92	R\$ 1.520.620,71
Coefficiente dos riscos proporcionais Cox da equação de Liou - ppVEF1	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.529.084,83	R\$ 1.677.219,85
Coefficiente dos riscos proporcionais Cox da equação de Liou -idade	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.542.698,89	R\$ 1.649.191,58
Equação de exacerbação pulmonar - Parâmetro a - Faixa etária 2	R\$ 1.601.081,15	R\$ 1.655.926,70	R\$ 1.563.475,22

Tabela 44 - Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para população F/RF

Variável	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Adesão (após período de acompanhamento dos ensaios clínicos)	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.051.780,79	R\$ 1.723.985,92
Desconto para desfechos	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.157.692,22	R\$ 1.638.490,42
Redução do declínio de ppVEF1 - tezacaftor-ivacaftor	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.648.697,75	R\$ 1.217.110,21
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.294.951,90	R\$ 1.696.879,51
Incremento de utilidade específico para o tratamento com tezacaftor-ivacaftor	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.492.520,97	R\$ 1.296.956,37
Desconto para custos	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.496.659,39	R\$ 1.295.834,07
Mudança aguda de ppVEF1 do baseline	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.460.314,30	R\$ 1.322.079,79
Redução da taxa de declínio da ppVEF1	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.459.154,20	R\$ 1.315.248,39
Coefficiente dos riscos proporcionais Cox da equação de Liou - ppVEF1	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1.319.060,59	R\$ 1.459.655,63
Coefficiente dos riscos proporcionais Cox da equação de Liou – Exacerbação pulmonar anual anterior	R\$ 1.387.883,36	R\$ 1,442,794.77	R\$ 1,340,051.57

5.14.2 Análise de sensibilidade probabilística

A incerteza nos parâmetros individuais foi caracterizada por meio de distribuições de probabilidade e analisada por simulação de Monte Carlo (1.000 repetições). Nas análises, as incertezas em torno dos parâmetros foram estimadas como mostrado na **Tabela 45** abaixo. Para cada iteração da análise, um novo conjunto de valores de parâmetros de entrada foi amostrado aleatoriamente, assumindo as distribuições de probabilidade especificadas abaixo.

Tabela 45 - Pressupostos da análise de sensibilidade probabilística

Parâmetro	Distribuição	Valor médio	Erro padrão	Fonte
Comorbidades				
Prevalência de diabetes no baseline	Normal	Múltiplos valores	20% da média	Pressuposto*
Incidência de diabetes (homens e mulheres)	Normal	Múltiplos valores	20% da média	Pressuposto*
Progressão da doença				
Taxa de declínio da ppVEF1 sem tezacaftor-ivacaftor				
F/F – 12 anos	Normal	-1,32	0,264	Pressuposto*
F/F - Idade 13 a 17	Normal	-2,37	0,474	Pressuposto*
F/F - Idade 18 a 24	Normal	-2,52	0,504	Pressuposto*
F/F - Idade ≥25	Normal	-1,86	0,372	Pressuposto*
F/RF – 12 anos	Normal	-0,80	0,160	Pressuposto*
F/RF - Idade 13 a 17	Normal	-0,57	0,114	Pressuposto*
F/RF - Idade 18 a 24	Normal	-1,85	0,37	Pressuposto*
F/RF - Idade ≥25	Normal	-1,06	0,212	Pressuposto*
Equação exponencial de exacerbação pulmonar				
Parâmetro a - Idade <18	Normal	8,5938	1,7188	Pressuposto*
Parâmetro a - Idade ≥18	Normal	3,7885	0,7577	Pressuposto*
Transplante pulmonar				
Limiar para transplante pulmonar	Gamma	30	6	Pressuposto*
Probabilidade de transplante	Normal	25,5%	5,1%	Pressuposto*
Probabilidade de morte após o transplante, ano 1	Beta	15,2%	3,0%	Pressuposto*
Probabilidade de morte após o transplante, ano 2+	Beta	5,4%	1,1%	Pressuposto*
Eficácia de tezacaftor-ivacaftor				
Mudança aguda de ppVEF1 do baseline				
F/F	Normal	4,0	0,43	IC95% (42)
F/RF	Normal	6,8	0,54	IC95% (43)
Redução da taxa de declínio da ppVEF1				
F/F	Log-normal	61,5%	0,13	IC95% (44)
F/RF	Log-normal	61,5%	0,13	IC95% v
Razão de taxas de exacerbações pulmonares aguda (calibrada)*				
F/F	Log-normal	0,58	0,225	IC95% (42)
F/RF	Log-normal	0,64	0,375	IC95% (43)

Continua

Tabela 45 - Pressupostos da análise de sensibilidade probabilística / *continuação*

Parâmetro	Distribuição	Valor médio	Erro padrão	Fonte
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo (calibrada)*				
F/F	Log-normal	0,58	0,225	IC95% (44)
F/RF	Log-normal	0,64	0,375	IC95% (44)
Mudança aguda do baseline no escore z de peso-para-idade				
F/F	Normal	0	0,020	IC95% (42)
F/RF	Normal	0,05	0,002	IC95%
Descontinuação e adesão ao tratamento				
Taxa de descontinuação aguda				
F/F	Normal	0,143	0,029	Pressuposto*
F/RF	Normal	0,081	0,016	Pressuposto*
Taxa de descontinuação pós-aguda				
F/F	Normal	0,069	0,014	Pressuposto*
F/RF	Normal	0,048	0,010	Pressuposto*
Adesão (período de acompanhamento dos ensaios clínicos)				
F/F	Normal	98,8%	20%	Pressuposto*
F/RF	Normal	98,8%	20%	Pressuposto*
Adesão (após período de acompanhamento dos ensaios clínicos)				
F/F	Normal	80%	16%	Pressuposto*
F/RF	Normal	80%	16%	Pressuposto*
Custos				
Custos médicos anuais não relacionados às exacerbações pulmonares para pacientes em tratamento padrão sozinho				
Hospitalar - Doença leve	Gamma	R\$ 1.407,39	R\$ 432,37	Pressuposto*
Hospitalar - Doença moderada	Gamma	R\$ 1.563,77	R\$ 480,41	Pressuposto*
Hospitalar - Doença grave	Gamma	R\$ 1.720,14	R\$ 528,45	Pressuposto*
Ambulatorial - Doença leve	Gamma	R\$ 632,45	R\$ 231,77	Pressuposto*
Ambulatorial - Doença moderada	Gamma	R\$ 702,73	R\$ 257,52	Pressuposto*
Ambulatorial - Doença grave	Gamma	R\$ 773,00	R\$ 283,27	Pressuposto*
Farmacoterapia - Doença leve	Gamma	R\$ 5.488,55	R\$ 131,05	Pressuposto*
Farmacoterapia - Doença moderada	Gamma	R\$ 6.098,39	R\$ 145,62	Pressuposto*

Continua

Tabela 45 - Pressupostos da análise de sensibilidade probabilística / *continuação*

Parâmetro	Distribuição	Valor médio	Erro padrão	Fonte
Farmacoterapia - Doença grave	Gamma	R\$ 6.708,23	R\$ 160,18	Pressuposto*
Custos médicos anuais não relacionados às exacerbações pulmonares para pacientes em tezacaftor-ivacaftor				
Hospitalar - Doença leve	Gamma	R\$ 267,40	R\$ 82,15	Pressuposto*
Hospitalar - Doença moderada	Gamma	R\$ 297,12	R\$ 91,28	Pressuposto*
Hospitalar - Doença grave	Gamma	R\$ 326,83	R\$ 100,41	Pressuposto*
Ambulatorial - Doença leve	Gamma	R\$ 632,45	R\$ 231,77	Pressuposto*
Ambulatorial - Doença moderada	Gamma	R\$ 702,73	R\$ 257,52	Pressuposto*
Ambulatorial - Doença grave	Gamma	R\$ 773,00	R\$ 283,27	Pressuposto*
Farmacoterapia - Doença leve	Gamma	R\$ 5.175,25	R\$ 101,57	Pressuposto*
Farmacoterapia - Doença moderada	Gamma	R\$ 5.750,28	R\$ 112,85	Pressuposto*
Farmacoterapia - Doença grave	Gamma	R\$ 6.325,31	R\$ 124,14	Pressuposto*
Custo das exacerbações pulmonares para pacientes em tratamento padrão sozinho				
Doença leve	Gamma	R\$ 2.170,02	R\$ 301,33	Pressuposto*
Doença moderada	Gamma	R\$ 2.411,13	R\$ 334,81	Pressuposto*
Doença grave	Gamma	R\$ 2.652,25	R\$ 368,29	Pressuposto*
Custo das exacerbações pulmonares para pacientes em tezacaftor-ivacaftor				
Doença leve	Gamma	R\$ 2.170,02	R\$ 301,33	Pressuposto*
Doença moderada	Gamma	R\$ 2.411,13	R\$ 334,81	Pressuposto*
Doença grave	Gamma	R\$ 2.652,25	R\$ 368,29	Pressuposto*
Custos do transplante pulmonar				
Custo do transplante pulmonar	Gamma	R\$ 85.690,66	R\$ 17.138,13	Pressuposto*
Custo pós-transplante - Ano 1	Gamma	R\$ 24.335,35	R\$ 4.867,07	Pressuposto*
Custo pós-transplante - Ano 3	Gamma	R\$ 19.475,99	R\$ 3.895,20	Pressuposto*
Custo pós-transplante - Ano 3	Gamma	R\$ 19.475,99	R\$ 3.895,20	Pressuposto*
Custo pós-transplante - Ano 4-9	Gamma	R\$ 19.475,99	R\$ 3.895,20	Pressuposto*
Custo pós-transplante - Ano 10+	Gamma	R\$ 19.475,99	R\$ 3.895,20	Pressuposto*

Continuação

Tabela 45 - Pressupostos da análise de sensibilidade probabilística /continuação

Parâmetro	Distribuição	Valor médio	Erro padrão	Fonte
Outros custos				
Custo de monitoramento de tezacaftor-ivacaftor - Ano 1	Gamma	R\$ 44,12	R\$ 8,82	Pressuposto*
Custo de monitoramento de tezacaftor-ivacaftor - Ano 2+	Gamma	R\$ 12,01	R\$ 2,40	Pressuposto*
Custo por evento adverso	Gamma	Múltiplos valores	20% da média	Pressuposto*
Utilidades				
Desutilidade das exacerbações pulmonares	Normal	-0,043	0,020	IC95% (71)
Duração da exacerbação pulmonar (dias)	Normal	21,7	4,34	Pressuposto*
Estratos de utilidade – Intercept (beta0)	Normal	0,699	0,067	Pressuposto*
Estratos de utilidade – coeficiente ppFEV1 (beta1)	Normal	0,502	0,193	Pressuposto*
Estratos de utilidade – coeficiente quadrado (beta2)	Normal	-0,266	0,135	Pressuposto*
Utilidade pós-transplante	Normal	0,81	0,162	Pressuposto*
Incremento de utilidade específico para o tratamento com tezacaftor-ivacaftor	Normal	0,04	0,01	IC95% Dados não publicados de EXPAND (43)

* Erro padrão assumido como sendo 20% da média

5.14.2.1 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística para o modelo são exibidos em gráficos de dispersão de custo-efetividade incrementais, que apresentam a variabilidade nos custos incrementais e QALYs incrementais para cada população acima de 1.000 iterações da análise de sensibilidade probabilística (**Figura 27,28 e 29**). Os resultados são apresentados para a população total e para cada genótipo. Quase todos os pontos resultantes desta análise permanecem no primeiro quadrante do gráfico de dispersão, indicando que tezacaftor-ivacaftor é consistentemente mais eficaz e mais caro em comparação com o tratamento padrão sozinho (**Figura 30, 31 e 32**).

Figura 27 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão em toda a população indicada

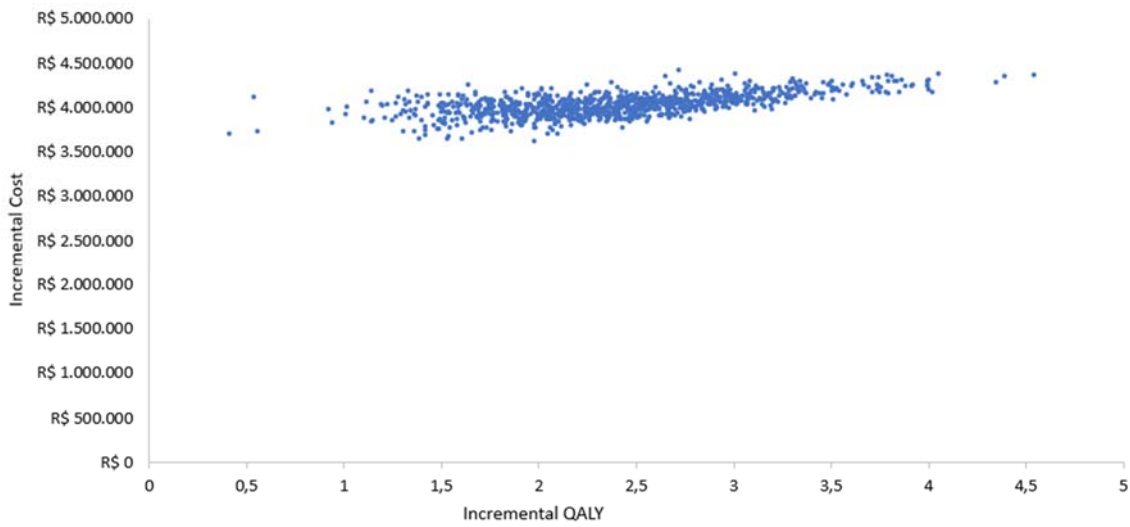


Figura 28 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão para a população F/F

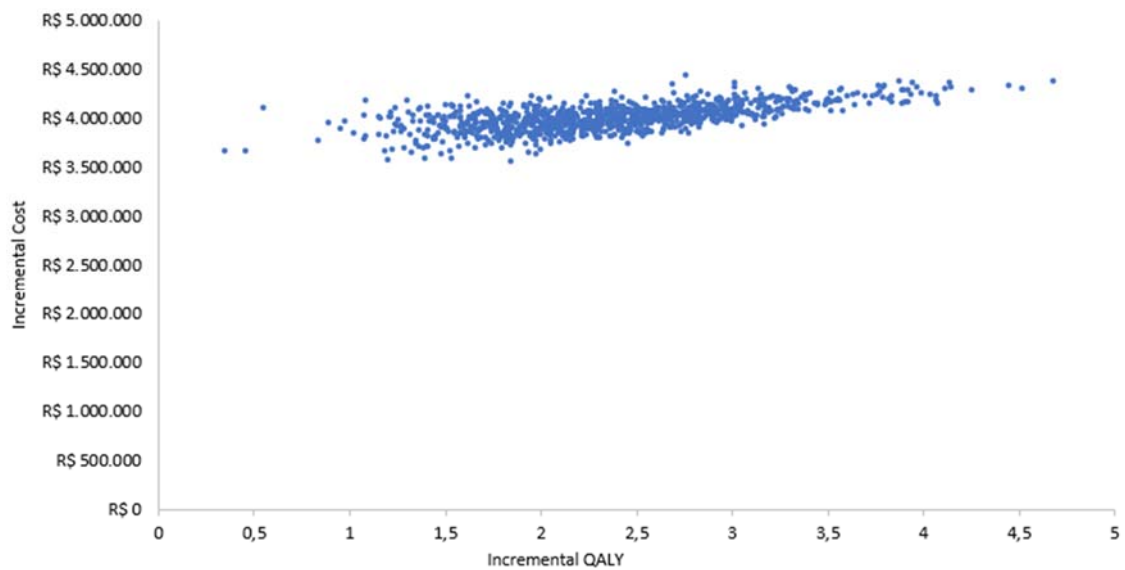


Figura 29 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão para a população F/RF

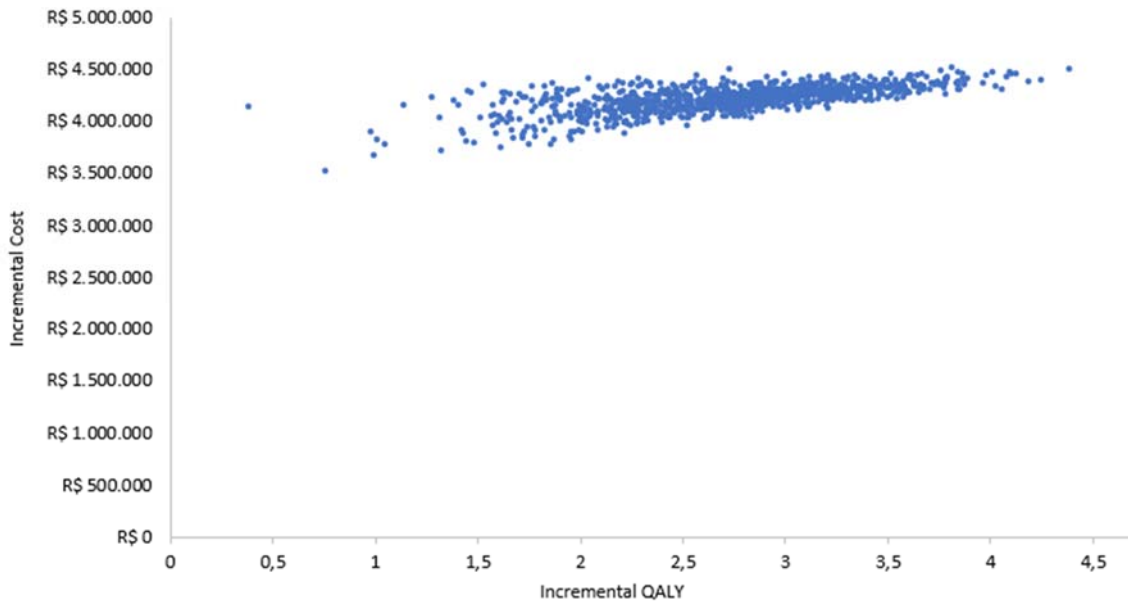


Figura 30 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão para a população indicada

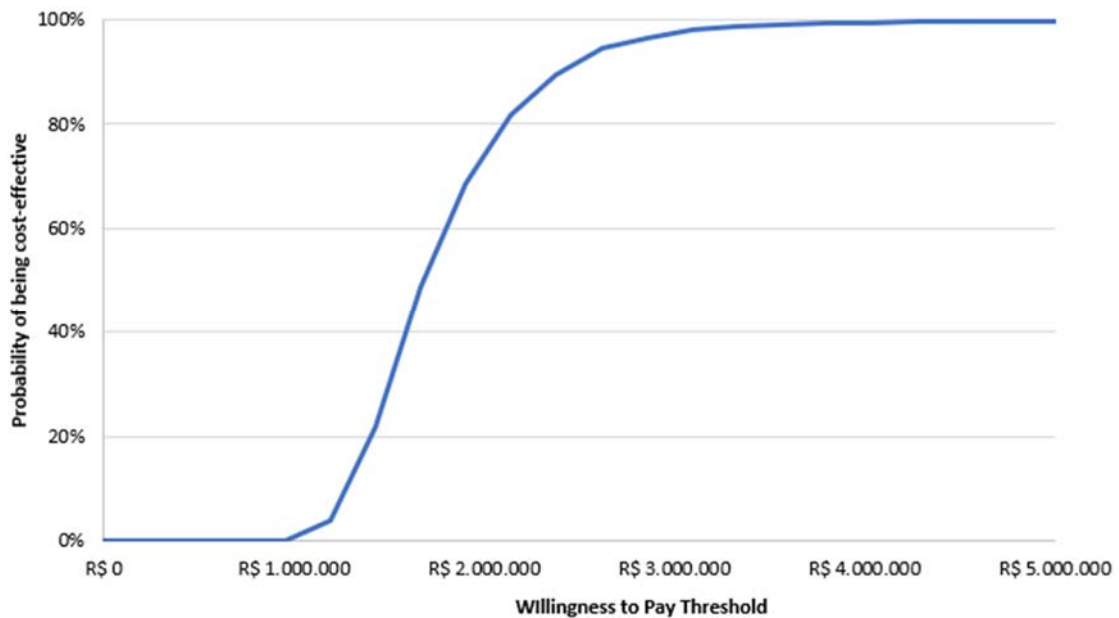


Figura 31 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão para a população F/F

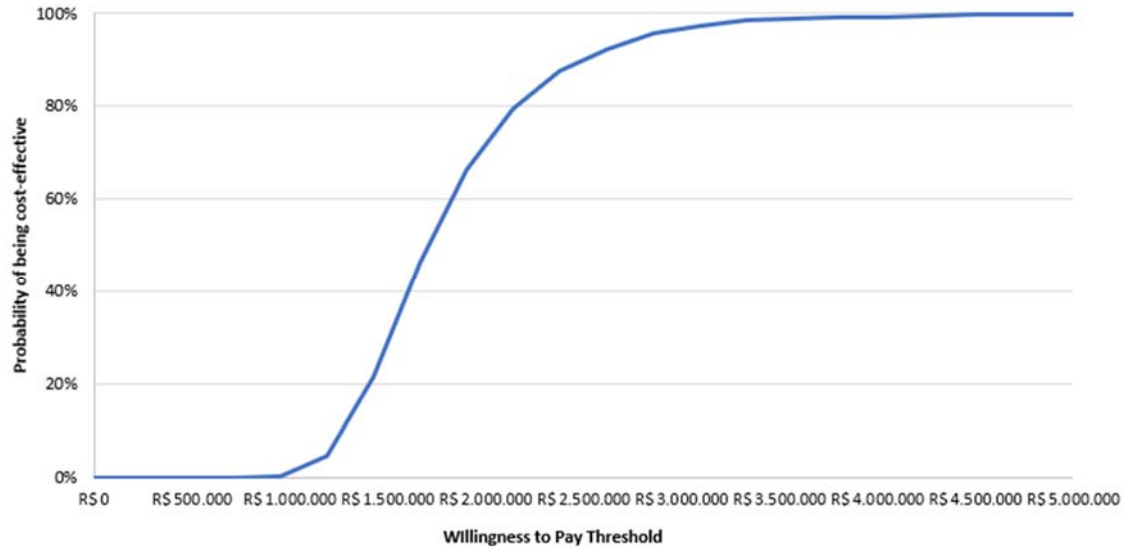
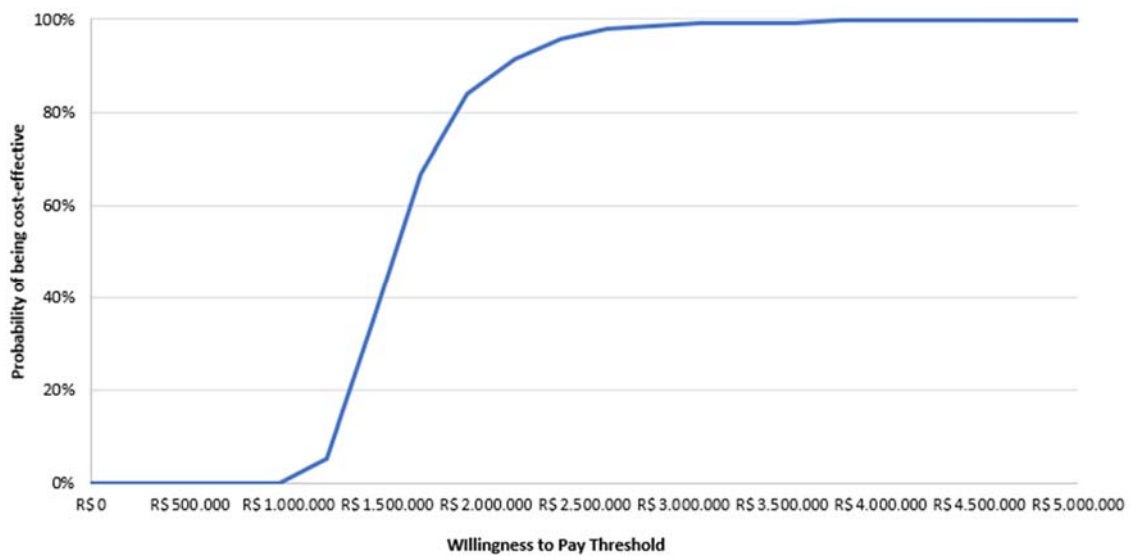


Figura 32 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão para a população F/RF



6 ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

6.5 Objetivos

Realizar uma análise econômica para avaliar o impacto orçamentário da incorporação de tezacaftor-ivacaftor (Symdeko®) no tratamento de pacientes com FC com idade ≥ 12 anos que são homozigotos para a mutação F508del do gene CFTR (F/F) ou que são heterozigotos para a mutação F508del e uma segunda mutação associada à atividade residual de CFTR (F/RF). As mutações de função residual de CFTR são: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T. Esta análise foi feita sob a perspectiva do Sistema Público de Saúde (SUS) do Brasil, utilizando um horizonte temporal de 5 anos.

6.6 Comparador

O comparador utilizado no modelo de impacto orçamentário é tratamento padrão, o mesmo comparador utilizado no modelo de custo-efetividade.

6.7 População

6.7.1 Epidemiologia

A FC é uma doença que se manifesta nos primeiros anos de vida do paciente e, por isso, foi utilizado o número de nascidos vivos para estimar o número de novos casos. A **Tabela 46** mostra o número de nascidos vivos de 2014 a 2019 com base em dados do Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis (DASNT) (75).

Tabela 46 - Número de nascidos vivos de 2014 a 2019

Ano	Nascidos vivos (75)
2014	2.979.259
2015	3.017.668
2016	2.857.800
2017	2.923.535
2018	2.944.932
2019	2.849.146

Para definir a população incidente nos próximos anos, realizou-se a multiplicação do número de nascidos vivos pela taxa de incidência de 0,0132% (1/7.576) (27). Para determinar a prevalência de FC, foi utilizada a seguinte equação:

$$\text{Prevalência} = \text{Incidência} * \text{Expectativa de Vida}$$

Em relação à expectativa de vida, foi utilizado o limite inferior da curva de sobrevivência mostrada no relatório do REBRAFC de 2016, equivalente a 37,70 anos (52). A **Tabela 47** mostra a estimativa da população prevalente de FC de 2014 a 2019.

Tabela 47 - População prevalente de 2014 a 2019

Ano	População incidente	População prevalente
2014	393	14.816
2015	398	15.005
2016	377	14.213
2017	386	14.552
2018	389	14.665
2019	376	14.175

6.7.2 Acesso

Pelo fato de o Brasil ter uma infraestrutura de saúde pública com níveis de atendimento e especialidades diferentes dependendo da cidade ou estado em que o paciente se encontra, uma parte dos pacientes com FC não terão acesso ao sistema de saúde. Por isso, é importante considerar o número de pacientes com FC que efetivamente fazem uso do SUS. Dessa forma, foi analisada a base de dados de procedimentos ambulatoriais (AP) do DATASUS de 2014 a 2020, considerando somente pacientes com CID de FC (E84.0, E84.1, E84.8, E84.9) que fizeram uso de alfadornase e/ou pancreatina, como mostra a tabela abaixo.

Tabela 48 - Pacientes com FC que fizeram uso de alfadornase e/ou pancreatina

Ano	Número de pacientes distintos
2014	3.523
2015	3.737
2016	3.793
2017	4.034
2018	4.179
2019	4.048

Desse modo, observa-se que o número de pacientes estimados por meio de dados epidemiológicos é bem menor que o número de pacientes com FC que efetivamente realizam atendimento o SUS. Em 2014, apenas 23,78% dos pacientes com FC estavam sendo tratados no SUS, como mostra a **Tabela 49**.

Tabela 49 - Porcentagem de pacientes com FC tratados no SUS nos últimos anos

Ano	Pacientes com FC tratados no SUS
2014	23,78%
2015	24,91%
2016	26,69%
2017	27,72%
2018	28,50%
2019	28,56%

São elegíveis ao tratamento com tezacaftor-ivacaftor aqueles pacientes com 12 anos ou mais e, por isso, para determinar este número, aplicou-se um filtro na base de dados do DATASUS. A **Tabela 50** mostra o número de pacientes distintos de 12 anos ou mais com FC que fizeram uso de alfadornase e/ou pancreatina.

Tabela 50 - Pacientes com FC de 12 anos ou mais que fizeram uso de alfadornase e/ou pancreatina

Ano	Número de pacientes distintos
2015	2.020
2016	2.048
2017	2.219
2018	2.312
2019	2.145
2020	2.158

Utilizou-se como base a taxa de crescimento anual composta deste período (1,33%) para projetar o número de pacientes nos próximos anos. De acordo com dados do RERAFc de 2018, 80% dos pacientes com FC realizam o teste de genotipagem. São considerados elegíveis ao tratamento com tezacaftor-ivacaftor aqueles pacientes com FC que são homozigotos para a mutação F508del do gene CFTR (F/F) ou que são heterozigotos para a mutação F508del e uma segunda mutação associada à atividade residual de CFTR (F/RF). Com base em dados do REBRAFC de 2018, 23,89% dos pacientes com FC têm mutação F/F e 2,02% têm as mutações P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T de F/RF. Dessa forma, para determinar o número de pacientes elegíveis, multiplicou-se o número de pacientes que são genotipados pela prevalência de F/F (23,89%) e F/RF (2,02%). A **Tabela 51** mostra a projeção do número de pacientes elegíveis ao tratamento de tezacaftor-ivacaftor nos próximos anos.

Tabela 51 - Projeção de pacientes elegíveis ao tratamento com tezacaftor-ivacaftor com base em dados do DATASUS

Ano	Número total de pacientes	Pacientes que são genotipados	Pacientes elegíveis (F/F ou F/RF)
2021	2.187	1.750	453
2022	2.216	1.773	459
2023	2.245	1.796	465
2024	2.275	1.820	472
2025	2.305	1.844	478

6.8 Market share e taxa de descontinuação

O market share utilizado no modelo foi definido utilizando como base a curva de captação de alfadornase, iniciando com 54% no primeiro ano e alcançando 70% no quinto ano, como mostra a **Tabela 52**. Foi assumida uma taxa de descontinuação de 13,66% para tezacaftor-ivacaftor (80).

Tabela 52 - Market share de tezacaftor-ivacaftor e tratamento padrão

Ano	Tezacaftor-ivacaftor	Tratamento padrão
2021	54,0%	46,0%
2022	58,0%	42,0%
2023	62,0%	38,0%
2024	68,0%	32,0%
2025	70,0%	30,0%

6.9 Custos

Neste modelo de impacto orçamentário foram considerados os custos anuais de aquisição de tezacaftor-ivacaftor, utilizando como premissa o uso de 13 pacotes por ano, e o custo anual do tratamento padrão. O custo do tratamento padrão foi obtido a partir do custo médio anual dos últimos 5 anos, considerando o consumo total de APACs no período pelo número de pacientes ativos no mesmo período, chegando ao valor de R\$ 212.840,13 por ano. O uso de tezacaftor-ivacaftor melhora a função pulmonar e a frequência das exacerbações pulmonares, portanto, presumimos uma redução de custo de 61,5% conforme as melhorias apresentadas em EXPAND (43). A **Tabela 53** apresenta os custos considerados no modelo.

Tabela 53 - Custos considerados no modelo

	Custo	Comentário
Custo de tratamento padrão/ano	R\$ 212.840,13	(67)
Custo de tratamento padrão + Tezacaftor-ivacaftor	R\$ 81.943,45	Redução de 61,5% (43)
Tezacaftor-ivacaftor – Preço pacote	R\$ 47.501,47*	PMVG sem impostos + 5% desconto
Tezacaftor-ivacaftor – Custo/ano	R\$ 617.519,14	13 pacotes por ano

* Lista de preços de medicamentos (CMED) de 07/06/2021

6.10 Resultados

Com base no número de pacientes elegíveis com base nos dados do DATASUS (item 5.3.2) e no *market share* e taxa de descontinuação apresentados no item 5.4, definiu-se o número de pacientes em uso de tezacaftor-ivacaftor e tratamento padrão nos anos de 2021 a 2025 (**Tabela 54**).

Tabela 54 - Estimativa do número de pacientes em uso de tezacaftor-ivacaftor e tratamento padrão

Ano	Tezacaftor-ivacaftor	Descontinuação de Tezacaftor-ivacaftor	Tratamento Padrão
2021	245		208
2022	266	36	193
2023	288	39	177
2024	321	44	151
2025	335	46	143

Dessa forma, a incorporação de tezacaftor-ivacaftor (Symdeko®) no Sistema Único de Saúde (SUS) resultou em um impacto orçamentário incremental de R\$ 592.270.679,72 em cinco anos, como mostra a Tabela 55.

Tabela 55 - Impacto orçamentário em cinco anos

Ano	Cenário sem tezacaftor-ivacaftor	Cenário com tezacaftor-ivacaftor	Incremental
2021	R\$ 96.416.578,30	R\$ 215.454.165,29	R\$ 119.037.586,98
2022	R\$ 97.693.619,07	R\$ 201.805.838,06	R\$ 104.112.218,98
2023	R\$ 98.970.659,85	R\$ 211.717.834,11	R\$ 112.747.174,27
2024	R\$ 100.460.540,75	R\$ 225.980.253,03	R\$ 125.519.712,29
2025	R\$ 101.737.581,52	R\$ 232.591.568,72	R\$ 130.853.987,20

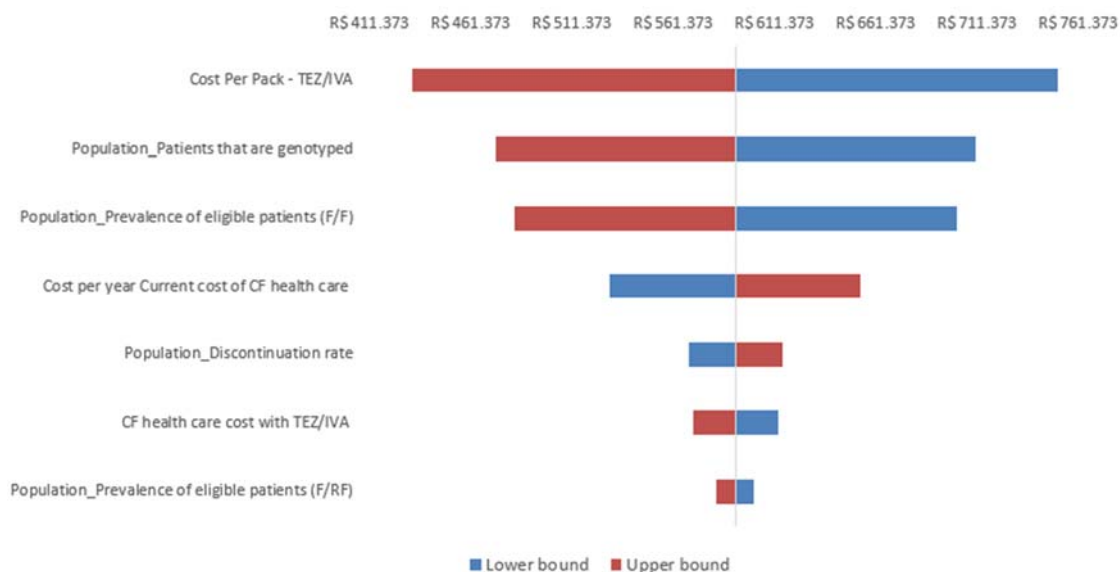
6.11 Análise de Sensibilidade Determinística

A **Tabela 56** mostra os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística. Todos os parâmetros foram variados em 20% de seu valor de base. A **Figura 33** mostra os parâmetros mais influentes no resultado do modelo de impacto orçamentário, os parâmetros mais importantes são o custo por embalagem de tezacaftor-ivacaftor, seguido pela porcentagem de pacientes que são genotipados e a prevalência de pacientes com a mutação F/F.

Tabela 56 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística

Parametro	Caso Base	Limite inferior	Limite Superior
Incidência FC	0.0132%	0.0106%	0.0158%
Expectativa de vida (anos)	37,70	30,2	45,2
Pacientes genotipados	80%	64.00%	96.00%
Prevalência de pacientes elegíveis (F/F)	23.89%	19.11%	28.67%
Prevalência de pacientes elegíveis (F/RF)	2.02%	1.62%	2.42%
Taxa de descontinuação	13.66%	10.93%	16.39%
Custos			
Custo atual do tratamento padrão de FC	BRL 212,840.13	BRL 170,272.1	BRL 255,408.2
Custo atual do tratamento padrão de FC com TEZ/IVA	BRL 81,943.45	BRL 65,554.8	BRL 98,332.1
Custo por embalagem - TEZ/IVA	BRL 50,001.55	BRL 40,001.2	BRL 60,001.9

Figura 33 - Resultados da análise de sensibilidade determinística



7 AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

PBAC - Austrália

Tezacaftor-ivacaftor é reembolsado na Austrália para pessoas com FC com 12 anos ou mais que são homozigotos para a mutação F508del ou que têm uma cópia da mutação F508del e outra função residual responsiva (RF).

NICE - Inglaterra e País de Gales

De acordo com o NICE a terapia combinada de tezacaftor e ivacaftor está disponível no NHS para o tratamento da fibrose cística. O National Health Service da Inglaterra assinou um acordo de acesso provisório com a Vertex, que inclui a coleta de dados adicionais por meio de um acordo provisório de coleta de dados. As informações pertinentes a esse acordo podem ser encontradas em: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>

SMC - Escócia

Tezacaftor-ivacaftor não foi recomendado pelo SMC para pessoas com FC com 12 anos ou mais que são homozigotos para a mutação F508del ou que têm uma cópia da mutação F508del e outra função residual responsiva (RF).

CADTH - Canadá

Até o presente momento não foi avaliado pelo CADTH

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FC é uma doença genética autossômica multissistêmica grave, com sobrevida reduzida e comprometida qualidade de vida desde a infância. Leva a importante comprometimento pulmonar, sendo este agravado quanto maior a faixa etária. É considerada também uma das doenças genéticas mais letais entre os caucasianos. Vários estudos descrevem o impacto econômico e humanístico que a doença representa para os pacientes.

O SUS tem a FC como uma das doenças triadas pelo teste do pezinho, sendo a confirmação diagnóstica é realizada pelo teste do suor que consiste na dosagem de cloreto no suor. A mutação mais frequente no país é a F508del e esta também representa a menor sobrevida para os pacientes brasileiros segundo estudo da REBRAFC.

As medicações atualmente disponíveis no PCDT de FC para os pacientes com a mutação F508del tratam apenas os sintomas, mas não mudam a evolução da doença. Segundo a REBRAFC 2018 “Ainda há muito a se fazer pelos indivíduos brasileiros, (...) espera-se que inclua maior número possível de aspectos do diagnóstico e tratamento, incluindo novos medicamentos que atuam na causa e não apenas nas consequências da FC, os moduladores da proteína CFTR.” (9)

Os medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, como tezacaftor-ivacaftor, representam uma mudança de paradigma, uma inovação ao agirem na *causa* da doença (14). Tezacaftor-ivacaftor é indicado para pacientes com mutação F508del homozigótica ou heterozigótica, o perfil genético mais comum dos pacientes com FC, mutação esta que inclui os pacientes mais graves e representa ainda uma necessidade médica não atendida.

O perfil benefício/risco de tezacaftor-ivacaftor, incluindo elementos clínicos e farmacológicos, demonstram seu valor clínico, tornando-se uma importante opção terapêutica. Além dos resultados clínicos descritos abaixo, vale ressaltar que tezacaftor-ivacaftor tem menos interações medicamentosas e permite maior flexibilidade para a coadministração com outras terapias prescritas comuns a pacientes com FC, como certos antibióticos, antidepressivos, antifúngicos, anti-inflamatórios e anticoncepcionais hormonais.

A eficácia clínica e a segurança do uso de tezacaftor-ivacaftor no tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 12 anos que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR ou heterozigotos com 15 outras mutações de função residual foram apresentadas por meio de uma revisão sistemática da literatura.

A eficácia do tratamento de pacientes homozigotos foi avaliada no estudo EVOLVE (42), no qual 510 pacientes com ppVEF1 entre 40 e 90% foram randomizados para receberem tezacaftor-ivacaftor ou placebo. Durante as 24 semanas do estudo foi verificada melhora estatisticamente significativa com tezacaftor-ivacaftor na função pulmonar e no número de exacerbações pulmonares. A incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos.

A eficácia do tratamento de pacientes heterozigotos foi avaliada no estudo EXPAND (43), no qual participaram 248 pacientes com ppVEF1 entre 40 e 90%. Durante as semanas de avaliação, foi verificada melhora estatisticamente significativa com tezacaftor-ivacaftor na função pulmonar e na qualidade de vida. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade grave a moderada.

Os pacientes que completaram EVOLVE, EXPAND e mais 4 outros ensaios clínicos de tezacaftor-ivacaftor foram convidados para participar do estudo de extensão aberta EXTEND por mais 96 semanas (44). Dos 1.042 pacientes que utilizaram pelo menos uma dose do medicamento e foram avaliados quanto à segurança, 995 (95%) apresentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento, ou seja, evento que ocorreu do início do tratamento até 28 dias após a última dose. Apenas 22 (2%) apresentaram evento que levou à descontinuação; e 351 (34%) apresentaram eventos adversos graves. Nenhuma morte ocorreu.

Com relação a eficácia, 459 pacientes de EVOLVE (F/F) e 226 pacientes de EXPAND (F/RF) foram avaliados. Os pacientes que iniciaram tezacaftor-ivacaftor no estudo EXTEND, ou seja, que utilizavam placebo ou ivacaftor anteriormente, apresentaram melhora nos desfechos de eficácia consistentes com os resultados alcançados pelos pacientes que utilizaram o modulador de CFTR nos estudos originários. Melhorias na função pulmonar e parâmetros nutricionais e reduções nas exacerbações pulmonares observadas nos grupos tezacaftor-ivacaftor nos estudos originais foram geralmente mantidas no estudo EXTEND por 96 semanas adicionais (120 semanas para pacientes F/F e 104 semanas para pacientes F/RF).

Um modelo analítico multissistêmico de decisão desenvolvido para avaliar o impacto de longo prazo do tratamento com TEZ/IVA usado em adição ao tratamento padrão *versus* tratamento padrão com 12 anos ou mais com FC e o genótipo F/F ou F/RF. O modelo de custo-efetividade prevê aumentos na sobrevida projetada, melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde e reduções nos custos de gerenciamento de doenças e uso de recursos de saúde, incluindo hospitalizações e transplantes de pulmão para pacientes tratados com TEZ/IVA. Além disso, o modelo prevê que os pacientes tratados com



TEZ/IVA passam uma proporção maior de sua vida com função pulmonar mais elevada e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Os benefícios clínicos e econômicos fornecidos pelo TEZ/IVA foram observados em todas as comparações, mas foram particularmente pronunciados quando comparado com o tratamento padrão sozinho, no qual a sobrevida melhorou em aproximadamente 8,23 anos. A magnitude da melhoria com TEZ/IVA foi maximizada quando iniciada na coorte de idade mais jovem (ou seja, com 12 anos), na qual foram alcançadas melhorias na sobrevida de aproximadamente 11,09 anos versus tratamento padrão. Os resultados demonstram que o TEZ/IVA pode fornecer mudanças significativas nos resultados de saúde, incluindo sobrevivência, particularmente quando iniciado tão cedo quanto indicado.

Com base nos achados anteriormente descritos, cabe ressaltar que o tezacaftor-ivacaftor representa uma importante opção terapêutica para pacientes com FC homozigotos para a mutação F508del e heterozigotos com 15 mutações de função residual, que atualmente não possuem, no contexto do SUS, uma alternativa ao tratamento paliativo. A Vertex se coloca à disposição do Ministério da Saúde para discutir o acesso a esse medicamento a todos os pacientes elegíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Athanazio RA, Silva Filho LVR da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2017;43(3):219–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000065>
2. Verkman AS, Song Y, Thiagarajah JR. Role of airway surface liquid and submucosal glands in cystic fibrosis lung disease. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2003;284(1):C2-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00417.2002>
3. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística-Manifestações Pulmonares. Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS no8, de 15 de agosto de 2017 [Internet]. 2017. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_FibroseCistica_ManifestacoesPulmonares.pdf
4. Firmida MC, Marques BL, Costa CH. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. *Rev do Hosp Univ Pedro Ernesto, UERJ*. 2011;10:46–58.
5. Cai Z-W, Liu J, Li H-Y, Sheppard DN. Targeting F508del-CFTR to develop rational new therapies for cystic fibrosis. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2011;32(6):693–701. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2011.71>
6. Davies JC. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence [Internet]. Vol. 3, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2002. p. 128–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1526-0550\(02\)00003-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1526-0550(02)00003-3) LB - 8fs1
7. De Stefano D, Vilella VR, Esposito S, Tosco A, Sepe A, De Gregorio F, et al. Restoration of CFTR function in patients with cystic fibrosis carrying the F508del-CFTR mutation. *Autophagy* [Internet]. 2014;10(11):2053–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.4161/15548627.2014.973737>
8. Brochet M-S, McDuff A-C, Bussi eres J-F, Caron E, Fortin G, Lebel D, et al. Comparative efficacy of two doses of nebulized colistimethate in the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Can Respir J* [Internet]. 2007;14(8):473–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2007/673976>
9. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. *Relatório Anual do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018* [Internet]. 2020. Available from: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf
10. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2013;22(127):58–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00008412>
11. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* [Internet]. 2005;146(5):681–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.039>
12. Elborn JS. How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis? *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007;28(3):303–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-981651>
13. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. *Relatório Anual do Registro*

- Brasileiro de Fibrose Cística 2017 [Internet]. 2019. Available from: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017.pdf
14. Lommatzsch ST, Taylor-Cousar JL. The combination of tezacaftor and ivacaftor in the treatment of patients with cystic fibrosis: clinical evidence and future prospects in cystic fibrosis therapy. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2019;13:1753466619844424. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1753466619844424>
 15. Marson FA de L, Hortencio TDR, Aguiar KCA, Ribeiro JD, Group C. Demographic, clinical, and laboratory parameters of cystic fibrosis during the last two decades: a comparative analysis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2015;15:3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-15-3>
 16. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Acuña CC. CFTR Protein Repair Therapy in Cystic Fibrosis [Internet]. Vol. 50, *Archivos de Bronconeumología* (English Edition). 2014. p. 146–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2014.03.002> LB - htEP
 17. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb;153(4):345–52.
 18. Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Quality of life in cystic fibrosis: the impact of gender, general health perceptions and disease severity. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2003;2(4):206–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199303000936>
 19. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of Recent Pulmonary Exacerbations on Quality of Life in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest* [Internet]. 2002;121(1):64–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215346420>
 20. Staab D, Wenninger K, Gebert N, Rupprath K, Bisson S, Trettin M, et al. Quality of life in patients with cystic fibrosis and their parents: what is important besides disease severity? *Thorax* [Internet]. 1998 Sep 1;53(9):727 LP – 731. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/53/9/727.abstract>
 21. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Apr;14:63.
 22. Ouyang L, Grosse SD, Amendah DD, Schechter MS. Healthcare expenditures for privately insured people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Oct;44(10):989–96.
 23. Levy JF, Rosenberg MA, Farrell PM. Innovative assessment of inpatient and pulmonary drug costs for children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Dec;51(12):1295–303.
 24. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyögg J, Tiemann O, Staab D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics*. 2012 Sep;30(9):763–77.
 25. Huot L, Durieu I, Bourdy S, Ganne C, Bellon G, Colin C, et al. Evolution of costs of care for cystic fibrosis patients after clinical guidelines implementation in a French

- network. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2008;7(5):403–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156919930800012X>
26. Colombo C, Daccò V, Alicandro G, Loi S, Mazzi S, Lucioni C, et al. Cost of cystic fibrosis: analysis of treatment costs in a specialized center in northern Italy. *Adv Ther*. 2013 Feb;30(2):165–75.
 27. 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* [Internet]. 2008;7(1):15–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006>
 28. Barrett PM, Alagely A, Topol EJ. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. *Hum Mol Genet*. 2012 Oct;21(R1):R66-71.
 29. Mogayzel Jr PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013;187(7):680–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe>
 30. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008 May;108(5):832–9.
 31. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: Challenges and Opportunities. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2012 Jun 1;47(6):523–33. Available from: <https://doi.org/10.1002/ppul.22546>
 32. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2018;15(3):271–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201707-539OT>
 33. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística-Insuficiência Pancreática. Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº8, de 15 de agosto de 2017 [Internet]. 2017. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_FibroseCistica_InsuficienciaPancreatica.pdf
 34. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 581. Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R [Internet]. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf
 35. CONITEC. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde [Internet]. Protocolos e diretrizes em elaboração/atualização em 2021. 2021. Available from: <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>
 36. SCTIE/MS. Portaria SCTIE/MS nº 68, de 30 de dezembro de 2020. Torna pública a decisão de incorporar o ivacaftor para pacientes acima de 6 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e

- com reavaliação após três anos [Internet]. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2020/20201231_Portaria_SCTIE_68.pdf
37. 71897 FR. MG dos A– C-S. KALYDECO®. Comprimidos revestidos 150 mg. 2019.
 38. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Symdeko (Bula do Medicamento) [Internet]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Symdeko>
 39. Habib ARR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
 40. Wu H xia, Zhu M, Xiong X feng, Wei J, Zhuo K quan, Cheng D yun. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2019 Feb 1;36(2):451–61.
 41. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
 42. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del [Internet]. Vol. 377, *New England Journal of Medicine*. 2017. p. 2013–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1709846> LB - P5ow
 43. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(21):2024–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709847>
 44. Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Fischer R, et al. Long-term safety and efficacy of tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;
 45. Munck A, Kerem E, Ellemunter H, Campbell D, Wang LT, Ahluwalia N, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):962–8.
 46. McKone EF, DiMango EA, Sutharsan S, Barto TL, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating mutation. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199320309061>
 47. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 48. Paulden M, O’Mahony JF, McCabe C. Discounting the Recommendations of the Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 Aug 25];35(1):5–13. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943173/>
49. Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare. 2016;
 50. HM Treasury UK. The Green Book: appraisal and evaluation in central government - GOV.UK [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/the-green-book-appraisal-and-evaluation-in-central-government>
 51. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Aug 28];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803355/>
 52. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Relatório Anual do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016 [Internet]. 2018. Available from: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2016.pdf
 53. Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):663–75.
 54. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007 Jun;8(1):16.
 55. Sawicki GS, Konstan M, McKone E, Moss RB, Johnson C, Lubarsky B, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. In: B108 CYSTIC FIBROSIS, PRIMARY CILIARY DYSKINESIA, AND ILD [Internet]. American Thoracic Society; 2017. p. A4847–A4847. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available from: https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A4847
 56. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007 Apr;62(4):360–7.
 57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. 2018.
 58. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3–6.
 59. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* [Internet]. 1958 Mar 10;53(282):457–81. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2281868>
 60. Whiting P, Al Maiwenn, 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 (Rockv)*. 2014;18(18):1–106.
 61. Adler AI, Shine BSF, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1789–94.

62. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2019 Aug;
63. Knox C, Han Z, Wu R, Wang LT, Elbert A, Tian S. WS12-3 Real-world outcomes among patients with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in 2017: an interim analysis of data from the US CF Foundation Patient Registry (CFFPR). *J Cyst Fibros*. 2019 Jun 1;18:S22–3.
64. Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, O’Callaghan L, Sawicki GS, Wagener JS. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ*. 2016;19(9):845–51.
65. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 579. Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508de [Internet]. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_Lumacaftor_Ivacaftor_para_Fibrose_Cistica_579.pdf
66. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2018 [Internet]. 2019. Available from: [https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/2018 Registry Annual Data Report.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/2018%20Registry%20Annual%20Data%20Report.pdf)
67. The International Society for Heart and Lung Transplantation. Adult Lung Transplantation Statistics 2017 [Internet]. 2017. Available from: https://ishltregistries.org/downloadables/slides/2017/lung_adult.pptx
68. Generics and Biosimilars Initiative. The Brazilian generics market. 2014.
69. Feng LB, Grosse SD, Green RF, Fink AK, Sawicki GS. Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations. *Health Aff (Millwood)*. 2018 May;37(5):773–9.
70. Hassan M, Bonafede M, Limone B, Hodgkins P, Suthoff E, Sawicki G. 28 Reduction in pulmonary exacerbations (PEX) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):S58.
71. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Lin FJ, Castiglione B. Impact of Pulmonary Exacerbations On Eq-5d Measures In Patients With Cystic Fibrosis. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014 Nov;17(7):A535.
72. Yang Y, Rizio A, Chuang C, Loop B, You X, Kosinski M, et al. 308: Effects of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) treatment in patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: patient-reported outcomes in a phase 3 randomized, controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(S2):S264.
73. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. 2001;56(3):218–22.
74. Secretaria Executiva. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução SE/CMED nº 2 de 05/03/2004 [Internet]. 2004. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>

75. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Painel de Monitoramento de Nascidos Vivos.
76. Smith A, Barry M. Utilisation, expenditure and cost-effectiveness of cystic fibrosis drugs in Ireland: a retrospective analysis of a national pharmacy claims database. *BMJ Open*. 2020;10(11):e040806.
77. Douglas J, Civantos A, Locke T, Sweis A, Hadjiliadis D, Hong G, et al. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;
78. Baker E, WT H, SM R, SB R, GR O. Tobacco smoke exposure limits the therapeutic benefit of tezacaftor/ivacaftor in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;S1569-1993(20):30870–5.
79. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5882.
80. Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, RC K, Fischer R, SM R, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros*. 2020;S1569-1993(20):30730–X.
81. Bailey J, Rozga M, CM M, EK B, Farnham K, Mangus M, et al. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2020;S2212-2672(20):30301–4.
82. Guerra L, Favia M, S DG, Laselva O, Bisogno A, Casavola V, et al. The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Discov*. 2020;15(8):873–91.
83. Lee S, Farzal Z, Daniels M, Thorp B, Zanation A, Senior B, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(4):573–80.



APÊNDICE A: Referências excluídas após leitura completa

Autor, ano	Motivo da Exclusão
Smith & Barry, 2020 (76)	Desfecho fora da PICO – quantidade de prescrições
Douglas 2020 (77)	Intervenção fora da PICO – ELX/TEZ/IVA
Baker, 2020 (78)	Intervenção fora da PICO - Avalia o feito do fumo no tratamento com Symdeko, e não o medicamento
Gramegna 2020 (79)	Apenas descreve os resultados dos estudos já incluídos, sem novas informações
Schwarz, 2020 (80)	População fora da PICO - pacientes previamente tratados com lumacaftor/ivacaftor
Bailey, 2020 (81)	Desfecho fora da PICO - avaliação de dados antropométricos
Guerra, 2020 (82)	Desenho de estudo fora da PICO – revisão narrativa
Lee 2020 (83)	Desenho de estudo fora da PICO – revisão narrativa
Munck 2020 (45)	População fora da PICO – pacientes com mutações não responsivas ao tezacaftor/ivacaftor in vitro