

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Fevereiro/2022

**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**



# Conitec

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do relatório***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



## SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO .....	6
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3	RESUMO EXECUTIVO .....	7
4	INTRODUÇÃO .....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	10
4.2	<b>Diagnóstico</b> .....	11
4.3	Tratamento recomendado.....	12
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
5.1	Preço proposto para incorporação .....	15
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	15
6.1	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança) .....	18
6.2	Evidência clínica .....	19
6.2.1	<b>Efeitos desejáveis da tecnologia</b> .....	20
6.2.2	<b>Efeitos indesejáveis da tecnologia</b> .....	22
6.3	Certeza geral das evidências (GRADE) .....	22
6.4	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	22
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	25
7.1	Avaliação econômica .....	25
7.2	Impacto orçamentário .....	42
7.2.1	<b>Custo de tratamento</b> .....	44
7.2.2	<b>Participação de mercado (<i>market share</i>)</b> .....	44
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	47
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	48
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	50
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	50
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	52
13	REFERÊNCIAS.....	53
14	ANEXOS .....	55



## 1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de tezacaftor-ivacaftor 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, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.



### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Tezacaftor-ivacaftor (Symdeko®)

**Indicação:** Tratamento de pacientes com 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.

**Demandante:** Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

**Introdução:** A Fibrose Cística é uma doença grave e rara, que acomete vários sistemas orgânicos com repercussão direta na qualidade de vida de pacientes e familiares, bem como reduz significativamente a sobrevida dos portadores da enfermidade. Tezacaftor-ivacaftor têm mecanismos de ação complementares. 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 potencializador 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.

**Pergunta:** Tezacaftor-ivacaftor é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de FC 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, quando comparado à terapia de suporte atualmente disponível no SUS?

**Evidências clínicas:** Dois ECR duplo cegos (EVOLVE e EXPAND) forneceram evidências sobre a eficácia e segurança do tezacaftor-ivacaftor em pacientes com FC com idade  $\geq 12$  anos 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. Tezacaftor-ivacaftor proporcionou melhora no escore do domínio respiratório do CFQ-R até a semana 24 de 5,1 pontos (IC95%: 3,2-7,0) e a alteração média da linha de base do estudo para a média da semana 4 e semana 8 foi de 11,1 (IC95%: 8,7-13,6;  $p < 0,001$ ) pontos. Houve melhora na função respiratória no estudo EVOLVE comparado ao placebo (diferença média de quadrados mínimos ao longo de 24 semanas de 4,0 pontos percentuais; IC 95%, 3,1-4,8;  $p < 0,001$ ) e no estudo EXPAND, a diferença média dos mínimos quadrados desde o início do estudo até a semana 4 e semana 8 foi de 6,8 (IC95%: 5,7-7,8) pontos percentuais ( $p < 0,001$ ) versus placebo e 2,1 (1,2-2,9) pontos percentuais ( $p < 0,001$ ) versus ivacaftor. Tezacaftor-ivacaftor também proporcionou 35% menos risco de ocorrência de exacerbações pulmonares no estudo EVOLVE com RR = 0,65 (IC 95%: 0,48-0,88;  $p = 0,005$ ) e de 46% menos risco no estudo EXPAND com RR = 0,54 (IC 95%: 0,26-1,13;  $p = 0,10$ ). Em relação ao estado nutricional avaliado por meio do IMC, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. A concentração de cloreto no suor foi reduzida em 10,1 mmol/L no estudo EVOLVE (IC95%: -11,4 a -8,8) e em comparação com aqueles que receberam placebo: tezacaftor-ivacaftor, -9,5 mmol/L (IC95%: -11,7, -7,3;  $p < 0,001$ ) e versus ivacaftor foi de -5,1 mmol (IC95%: -7,0 a -3,1;  $p < 0,001$ ) no estudo EXPAND. Não foram identificados óbitos nos estudos e a frequência de eventos adversos foi menor nos pacientes do grupo tezacaftor-ivacaftor comparado a ivacaftor isolado ou placebo. A qualidade da evidência foi considerada moderada para todos os desfechos avaliados de acordo com a ferramenta GRADE.

**Avaliação econômica:** O demandante apresentou um modelo de microssimulação para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com o uso, durante toda a vida, de tezacaftor-ivacaftor em combinação ao tratamento padrão para pacientes com FC com idade  $\geq 12$  anos homozigotos para a mutação F508del do gene CFTR (F/F) ou heterozigotos para a mutação F508del e uma segunda mutação associada à atividade residual de CFTR (F/RF), em comparação com o tratamento padrão isolado no SUS. Observou-se que tezacaftor-ivacaftor resultou em 7,87 anos de vida (AV) adicionais não descontados e 2,055 QALY incrementais descontados, culminando em uma RCEI de R\$ 1.549.120,03/AV ganho e de R\$ 1.580.752,23/QALY adicional. Destaca-se que os valores empregados podem ter sido

subestimados por terem considerado a isenção de impostos, portanto, a RCEI pode ser superior, variando de 18% (somente ICMS) até 32,3% (incidência de todos os tributos). Além disso, em diferentes cenários com a variação de parâmetros, como descontos e componentes de custo, a RCEI da população total (ponderada) variou de R\$ 551.274,00 a R\$ 1.745.304,41. Nas análises de sensibilidade determinística univariada, os parâmetros que mais afetaram a RCEI foram 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. A partir do diagrama de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística, observou-se que tezacaftor-ivacaftor é consistentemente mais eficaz e mais caro em comparação com o tratamento padrão isoladamente.

**Análise de impacto orçamentário:** Para se estimar a população elegível ao tezacaftor-ivacaftor no modelo de impacto orçamentário, foram utilizados dados do DATASUS com os CIDs de FC e os percentuais advindos de dados epidemiológicos no Brasil, considerado a genotipagem e a prevalência das mutações com indicação para o medicamento. Assim, estimou-se que a incorporação de tezacaftor-ivacaftor no SUS resultará em um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 592.270.679,72 em cinco anos. Entretanto, destaca-se que os valores podem estar subestimados por ter sido considerada a isenção de impostos, portanto, um acréscimo de 18% a 32,3% pode fazer com que o impacto incremental varie de R\$ 698.879.402,07 a R\$ 783.574.109,27, no acumulado de cinco anos.

**Experiências internacionais:** A avaliação do NICE (Inglaterra) foi suspensa em 2018 após a empresa fabricante não submeter os dados necessários. Em seguida, o sistema de saúde inglês e a empresa firmaram um acordo de acesso interino para o tratamento com tezacaftor/ivacaftor, visando uma avaliação futura desses dados pelo NICE. Na CADTH (Canadá) não foi identificada recomendação da agência sobre tezacaftor-ivacaftor em pacientes com FC, por não ter tido pedido de avaliação pelo fabricante. Na Austrália a tecnologia foi avaliada e incorporada pela PBS, com utilização mediante idade igual 12 anos ou mais; presença de pelo menos uma mutação de função residual no gene CFTR que seja responsivo ao tezacaftor-ivacaftor; ser a única terapia moduladora do CFTR para FC; ser administrado concomitantemente com a terapia padrão para FC e apresentar doença sinopulmonar crônica ou anormalidades gastrointestinais e nutricionais. Na Escócia, o SMC não recomendou o uso, considerando que os benefícios clínicos do medicamento não justificam o custo do tratamento proposto pela empresa.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram encontrados os medicamentos elexacaftor (em combinação com tezacaftor e ivacaftor) e VX-121 (em combinação com tezacaftor e deutivacaftor), ambos moduladores de CFTR, sendo que a associação elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor apresenta-se sem registro na ANVISA, constando registro na agência europeia (EMA) datada de 2020 e na agência norte americana (FDA) em 2019. Em setembro de 2020, esta tecnologia foi avaliada na agência canadense CADTH, recebendo recomendação favorável mediante atendimento de condições específicas. Para a associação de VX-121 + tezacaftor + deutivacaftor, não há ainda registros em nenhuma das três agências referidas e o estudo clínico ainda está em fase de recrutamento.

**Considerações finais:** As evidências selecionadas, consideradas de qualidade moderada, demonstraram respostas superiores com o uso da associação tezacaftor-ivacaftor, quando comparada a placebo ou ivacaftor isoladamente, em todos os desfechos avaliados, à exceção no ganho de IMC. A análise de custo-efetividade realizada demonstrou uma RCEI de R\$ 1.549.120,03/AV ganho e de R\$ 1.580.752,23/QALY adicional, variando a depender dos parâmetros considerados. Já o impacto orçamentário incremental, foi estimado em R\$ 592.270.679,72, no acumulado de cinco anos, podendo variar entre R\$ 698.879.402,07 e R\$ 783.574.109,27 em cinco anos, quando considerada a incidência de impostos.

**Perspectiva do paciente:** A chamada pública de número 49/2021 para participar da Perspectiva do Paciente foi aberta de 13/08/2021 a 27/08/2021 e nove pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, a participante descreveu como o uso do medicamento afetou positivamente sua qualidade de vida ao promover redução significativa da dificuldade de respirar, do cansaço, da produção de secreção e de manifestações intestinais.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de tezacaftor-ivacaftor 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, foi considerada que há fragilidade na evidência científica apresentada e elevado impacto orçamentário. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## 4 INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva causada por alterações no gene chamado *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)*, causando desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células que produzem as secreções do corpo, como muco e suor (glândulas exócrinas)<sup>1</sup>. Tal fato ocasiona infecções pulmonares e, eventualmente, insuficiência respiratória, insuficiência pancreática e digestiva, além de distúrbios no sistema reprodutivo<sup>2</sup>. O sistema de classificação mais recente agrupa mutações pelos problemas que causam na produção da proteína *CFTR* da seguinte maneira: mutações na produção de proteínas (classe 1); mutações no processamento de proteínas (classe 2); mutações de bloqueio (classe 3); mutações de condução (classe 4) e mutações proteicas insuficientes (classe 5). Das quase 2.000 mutações no gene *CFTR* que foram identificadas, a F508del é a mais frequente, com quase 90% dos pacientes portando pelo menos uma dessas mutações e quase 50% portando duas (homozigotos)<sup>3,4</sup>. No Brasil, de acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2018)<sup>2</sup>, a mutação F508del foi identificada em 43,7% dos alelos. Entre os indivíduos com pesquisa de genótipo, em torno de 51,2% tem pelo menos uma cópia da variante F508del. No total, 23,9% são homozigotos e 27,3% heterozigotos para esta variante.

A FC se apresenta predominante na população caucasiana, com incidência em torno de 1:3.000 nascidos vivos, podendo estar presente em todos os grupos étnicos<sup>5</sup>. Afeta cerca de 30.000 crianças e adultos nos Estados Unidos da América (EUA) e 70.000 no mundo todo. Sua incidência varia em diferentes países, sendo que na União Europeia, 1 em cada 2.000 a 3.000 nascidos vivos são afetados e nos EUA a frequência é de 1 em cada 3.500 nascidos vivos. No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida, contudo sugere-se uma incidência em torno de 1:7.000<sup>6</sup>. Segundo o Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2017)<sup>7</sup>, a sobrevida mediana é estimada entre 43,8 e 54,9 anos e em quase metade dos pacientes (49,3%) houve pelo menos um episódio de exacerbação respiratória aguda no ano de 2017. 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.<sup>7</sup>

A doença afeta os pulmões, pâncreas, fígado e intestino, podendo ter um impacto significativo na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes. Tosse crônica, esteatorreia e “suor salgado” são manifestações clássicas, porém a gravidade e a frequência dos sintomas e sinais são muito variáveis entre os pacientes, sendo a maioria sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, 10% a 18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial, exigindo investigação para FC, pois 90% desses recém-nascidos têm diagnóstico confirmado posteriormente. O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com expectoração de escarro mucoso ou francamente purulento. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, presença de taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos da fase terminal da doença. Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes e polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos, podendo ser a primeira manifestação da doença<sup>8-10</sup>. No sistema reprodutor,

observam-se puberdade tardia, infertilidade em até 95% dos homens (azoospermia obstrutiva) e diminuição da fertilidade em mulheres<sup>11</sup>. A Figura 1 mostra, ilustrativamente, as manifestações clínicas da FC.

**Figura 1** - Manifestações clínicas da fibrose cística.



**Fonte:** Dossiê do demandante.

## 4.2 Diagnóstico

O diagnóstico de FC baseia-se em achados clínicos, sendo confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto no suor ou pelo estudo genético com a identificação de mutações em dois alelos<sup>8</sup>. O teste de cloreto no suor é considerado padrão ouro para o diagnóstico. Valores de cloreto no suor acima de 60 mEq/L em qualquer faixa etária indicam diagnóstico de FC; valores entre 30-59 mEq/L são considerados intermediários e requerem estudo genético para estabelecer ou descartar o diagnóstico e abaixo de 29 mEq/L considera-se improvável para FC. Em recém-nascidos, o teste pode ser repetido se indicado por histórico familiar ou se ocorrerem sintomas sugestivos de FC. O exame do suor pode ser realizado assim que possível em recém-nascidos com peso acima de 2 kg e com pelo menos 36 semanas de idade gestacional, idealmente até o final do período neonatal (4 semanas de idade)<sup>3,4,8</sup>. O teste de triagem neonatal é realizado pela dosagem de tripsina imunorreativa (TIR). Nos portadores de FC, os valores da TIR estão aumentados duas a cinco vezes o valor normal esperado. Uma dosagem da TIR alterada nos primeiros dias de vida deve ser repetida com 3 a 4 semanas de idade. A dosagem da TIR é somente um teste de triagem, não conferindo diagnóstico, e a sua positividade indica somente que o paciente necessita ser investigado para FC por meio da dosagem de eletrólitos no suor e, quando disponível, estudo genético<sup>8</sup>. O estudo genético inclui a pesquisa de mutações e o diagnóstico pode ser confirmado se forem encontradas mutações responsáveis pela doença em dois alelos. Por meio do sequenciamento genético, mais de 2.000 mutações foram descritas, sendo a mais comum a F508del<sup>3,8,12</sup>.

A avaliação da doença pulmonar inclui principalmente exames de imagem, provas de função pulmonar e culturas de secreção respiratória. A radiografia de tórax mostra inicialmente sinais de hiperinsuflação pulmonar, que resulta da obstrução das vias aéreas de menor calibre. Com a progressão da doença, identifica-se espessamento brônquico, bronquiectasias, consolidações, impactações brônquicas e atelectasias. As provas de função pulmonar, como a espirometria e a pletismografia, mostram distúrbio ventilatório obstrutivo. As culturas de secreção respiratória identificando frequentemente a presença de *Pseudomonas sp*, orientam a escolha da tobramicina como tratamento antimicrobiano<sup>8,12</sup>. Outros sinais e sintomas nos tratos gastrintestinal como diarreia e estatorreia, bem como no sistema e órgão reprodutores, ocasionalmente sugerem a suspeição da doença.

### 4.3 Tratamento recomendado

O tratamento da FC é limitado a terapias sintomáticas que visam minimizar algumas consequências da doença, geralmente voltados para fornecer suporte nutricional ao paciente, melhorar o *clearance* das vias aéreas, diminuindo o risco de desenvolvimento de maior acometimento pulmonar, bem como tratar as manifestações clínicas da doença, como infecções pulmonares. Desta forma, os pacientes recebem tratamentos que têm como objetivo apenas controlar os sintomas, mas não tratam e nem minimizam ou modulam o defeito na proteína que causa a doença, a *CFTR*<sup>8</sup>. Assim, estão indicados medicamentos administrados por via inalatória, tais como broncodilatadores, antibióticos em pó ou solução, mucolíticos como a alfadornase e soluções salinas; além de medicamentos de uso oral, como antibióticos, anti-inflamatórios, enzimas pancreáticas, suplementos nutricionais, medicamentos para diminuir a acidez do estômago e para aumentar a fluidez da bile no fígado, bem como, em situações mais graves, o uso de antibióticos intravenosos durante as internações<sup>13</sup>.

No âmbito do SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)<sup>8</sup> aborda as manifestações pulmonares e a insuficiência pancreática. Em casos de manifestações pulmonares, o PCDT inclui o uso de alfadornase para todos os pacientes com diagnóstico confirmado e tobramicina nos casos de identificação de *Pseudomonas aeruginosa*. A alfadornase reduz a viscosidade do muco das vias aéreas por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com FC. A diminuição da viscosidade do muco facilita a expectoração, contribuindo para a desobstrução das vias aéreas. Seu uso contínuo está associado à melhora ou manutenção da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida. É recomendada a partir de seis anos de idade em pacientes com doença pulmonar, desde seus estágios iniciais com dose recomendada de 2,5 mg, uma vez ao dia<sup>8</sup>.

A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* está muito presente em pacientes com FC e está intimamente associada à deterioração progressiva da função pulmonar e mortalidade em adolescentes e adultos. O objetivo da antibioticoterapia no tratamento crônico do paciente infectado é estabilizar a função pulmonar e, se possível, restaurar parte da função

pulmonar perdida<sup>15,16</sup>. O uso de antibióticos por via inalatória como a tobramicina permite maior concentração do fármaco nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica do que os antibióticos sistêmicos, oferecendo, dessa forma, uma alternativa relevante de tratamento<sup>8</sup>. De acordo com o PCDT, o uso de tobramicina está indicado para pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial acima de seis anos de idade em situações de isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória. A primeira identificação desse microrganismo em culturas de secreção respiratória deve ser seguida de tentativa de erradicação (tratamento por 28 dias com tobramicina inalatória, 300 mg duas vezes ao dia) para retardar ou prevenir a infecção crônica e suas consequências clínicas agudas e em longo prazo, que podem influir negativamente no prognóstico da doença. Também está indicada em infecção pulmonar crônica (colonização) por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>17,18</sup>.

Em casos de insuficiência pancreática, recomenda-se o tratamento com pancreatina, sendo 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<sup>14</sup>. A dose inicial pode ser estimada com base no peso do paciente e no grau de ingestão de gordura da dieta. Recomenda-se de 500 a 1.000 U de lipase/kg por refeição principal, podendo aumentá-la se a resposta terapêutica não for satisfatória, medida pela persistência da esteatorreia ou insuficiente ganho ponderal<sup>8</sup>. O PCDT de Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática não faz menção ao uso de fármacos direcionados para a proteína *CFTR* e se encontra em atualização<sup>19</sup>. 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<sup>20</sup>.

## 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tezacaftor e ivacaftor têm mecanismos de ação complementares. Tezacaftor facilita o processamento celular e o tráfego de formas normais e mutantes de *CFTR*, para aumentar a quantidade de proteína *CFTR* madura enviada à superfície celular. O ivacaftor é um potencializador 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, resultando em um aumento adicional do transporte de cloreto, quando comparado a qualquer substância ativa isoladamente. Portanto, o efeito combinado do tezacaftor com ivacaftor é o aumento da quantidade e função da proteína *CFTR* na superfície celular, resultando no aumento do transporte de cloreto, minimizando as consequências orgânicas da doença. O Quadro 1 apresenta a ficha com a descrição técnica da tecnologia<sup>21</sup>.



**Quadro 1-** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Tezacaftor-ivacaftor
<b>Nome comercial</b>	Symdeko®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de 100 mg/150 mg de tezacaftor/ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor. Embalagem com cartela em blísteres contendo 56 comprimidos.
<b>Detentor do registro</b>	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.
<b>Fabricante</b>	Fabricado por (comprimidos de tezacaftor/ivacaftor) Vertex Pharmaceuticals Inc. Boston, EUA. Fabricado por (comprimidos de ivacaftor): Patheon Pharmaceuticals Inc. Cincinnati, EUA ou Aesica Queenborough Ltd. Queenborough, Reino Unido.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento da FC em pacientes com idade $\geq 12$ anos que são homocigotos para a mutação F508del ou que são heterocigotos para a mutação F508del e que tenham pelo menos uma das seguintes mutações no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR): P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A $\rightarrow$ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272-26A $\rightarrow$ G e 3849+10kbC $\rightarrow$ T.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da FC em pacientes com idade $\geq 12$ anos com mutação F508del do gene CFTR em homocigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A $\rightarrow$ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272-26A $\rightarrow$ G, e 3849+10kbC $\rightarrow$ T
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Adultos, adolescentes e crianças a partir dos 12 anos: a dose recomendada é um comprimido (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) pela manhã e um comprimido (ivacaftor 150 mg) tomado à noite, com intervalo de aproximadamente 12 horas entre as doses. Destina-se para uso oral e os pacientes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Deve ser tomado com alimento contendo gorduras, tais como os alimentos recomendados nas diretrizes nutricionais padrão. Exemplos de refeições ou lanches que contêm gordura são aqueles preparados com manteiga ou óleos/azeites ou aqueles contendo ovos, queijos, castanhas, leite integral ou carnes.
<b>Patente</b>	

Fonte: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda<sup>21</sup>.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes<sup>28</sup>.

**Cuidados e Precauções:** A avaliação da função hepática com transaminases (ALT e AST) é recomendada para todos os pacientes antes do início de tezacaftor-ivacaftor, a cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente após esse período. Para pacientes com histórico de elevações de transaminases, deve-se considerar monitoramento mais frequente. Exposição ao tezacaftor-ivacaftor pode ser reduzida pelo uso concomitante de indutores de CYP3A, potencialmente resultando em redução de eficácia; portanto, a administração concomitante com potentes indutores de CYP3A não é recomendada. Casos de opacidades não congênitas no cristalino sem impacto sobre a visão foram relatados em pacientes pediátricos tratados com tezacaftor-ivacaftor. Embora outros fatores de risco estivessem presentes em alguns casos (tais como uso de corticosteroide e exposição à radiação) um possível risco atribuível não pode ser excluído. São recomendados exames oftalmológicos iniciais e de acompanhamento em pacientes pediátricos iniciando o

tratamento com tezacaftor-ivacaftor. Categoria de risco na Gravidez B: não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados em grávidas. Durante a amamentação deve ser utilizado apenas se o potencial benefício superar os potenciais riscos à criança. Os comprimidos incluem lactose em sua composição, portanto deve ser avaliada sua administração em pacientes com intolerância à lactose ou diabetes<sup>21</sup>. **Eventos adversos:** Os eventos adversos mais comuns são nasofaringite e cefaleia e os comuns são tontura, congestão sinusal e náusea<sup>21</sup>.

## 5.1 Preço proposto para incorporação

Considerando a possibilidade de que o Ministério da Saúde adquira tezacaftor-ivacaftor (caso seja incorporado no SUS), via importação direta, não havendo incidência de impostos, o demandante propôs um preço correspondente ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos com 5% de desconto aplicado a este, conforme apresentado no Quadro 2.

**Quadro 2** - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço proposto para incorporação pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
<b>Symdeko® (tezacaftor-ivacaftor)</b> . Embalagem contendo 56 comprimidos.	R\$ 47.501,47	R\$ 70.176,40	Não localizado no BPS/SIASG

<sup>1</sup> Preço do medicamento proposto pelo demandante (5% de desconto sobre o PMVG sem impostos). Lista de preços de medicamentos (CMED) de 07/06/2021.

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em 09/10/2021. <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 09/10/2021. <http://bps.saude.gov.br/>

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre tezacaftor-ivacaftor para a indicação proposta estão descritas a seguir. A seguinte pergunta de pesquisa foi construída para a busca e seleção de evidências conduzida pelo demandante, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3.

**Quadro 3** - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos) elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes com 12 anos ou mais com fibrose cística homocigótica para a mutação F508del ou heterocigótica para F508del com uma outra mutação no gene <i>CFTR</i> responsivo ao tezacaftor-ivacaftor, virgens de tratamento com moduladores de <i>CFTR</i>
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Tezacaftor-ivacaftor
<b>Comparador</b>	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Qualquer desfecho de eficácia e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos fase 3, ensaios clínicos fase 3, revisões sistemáticas de estudos observacionais, estudos observacionais (mundo-real)

**Pergunta:** Tezacaftor-ivacaftor é eficaz e seguro para o tratamento de FC 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, quando comparado à terapia de suporte atualmente disponível no SUS?

Para responder à pergunta de interesse foram realizadas buscas eletrônicas até dezembro de 2020 nas bases de dados Cochrane, MEDLINE via Pubmed e LILACS, sem restrição de tempo. Na análise dos resultados, apenas estudos relatados em inglês e português foram incluídos. O demandante não realizou buscas complementares em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas, bem como buscas manuais de referências bibliográficas. As fontes de informação foram consideradas adequadas por contemplar bases de dados gerais e relevantes. A estratégia de busca realizada pelo demandante para cada base de dados especificamente encontra-se no Anexo 1.

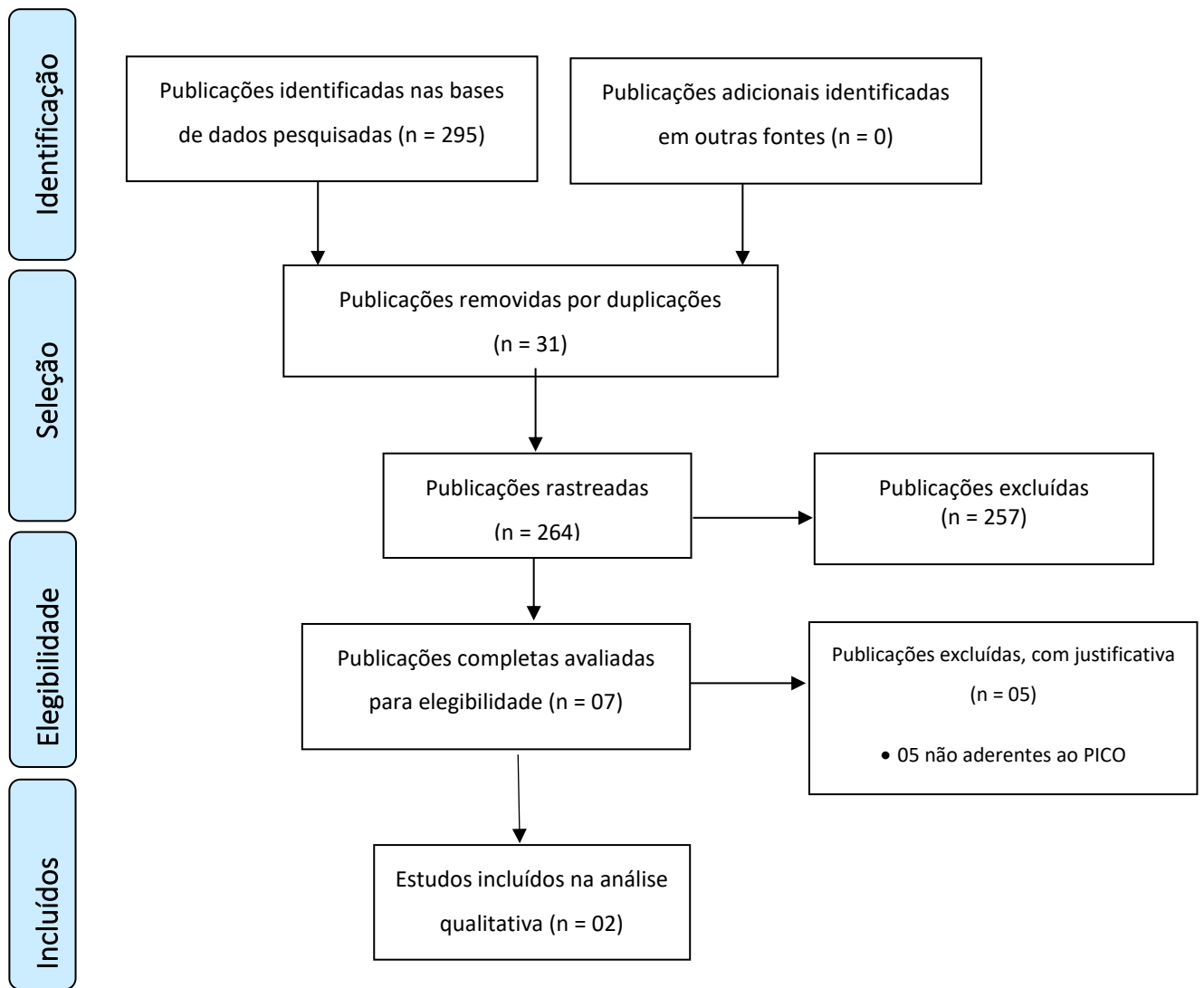
Como resultado das buscas realizadas pelo demandante foram encontradas 200 publicações, incluindo-se duplicatas. Dois revisores, aplicando-se os critérios de elegibilidade, selecionaram inicialmente 17 publicações para leitura na íntegra, sendo 12 artigos, três revisões sistemáticas e dois ensaios clínicos fase 3. Destas, duas publicações foram selecionadas e incluídas na revisão. As revisões sistemáticas foram excluídas por não selecionarem/incluírem nenhum estudo além dos dois ensaios clínicos que foram selecionados e incluídos, enquanto os demais estudos foram excluídos por avaliarem populações, intervenções ou desfechos que não foram pré-especificados na pergunta PICO. As duas publicações selecionadas se trataram de ensaios clínicos de fase 3 avaliando parâmetros de eficácia e segurança do medicamento.

Na análise crítica do presente relatório, considerou-se que o demandante não inseriu comparadores em sua estratégia para que esta fosse mais sensível e menos específica, fato que foi considerado adequado, pois a busca deve ser abrangente, sensível e sistematizada visando encontrar todas as evidências disponíveis que atendam aos critérios de elegibilidade, reduzindo-se a possibilidade de viés de publicação. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais na busca, fato este também considerado adequado, pois restrição quanto ao ano de publicação ou idiomas podem restringir estudos importantes. A estratégia foi formulada utilizando-se termos controlados e não controlados, estando, portanto, adequada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>20</sup>. No entanto, nesta análise crítica considerou-se, em especial, a necessidade de se especificar desfechos importantes para a FC, como sobrevida, qualidade de vida (*Cystic Fibrosis Questionnaire* – CFQ-R), função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF1), episódios de exacerbação pulmonar, estado nutricional (peso ou índice de massa corporal - IMC) e concentração de cloreto no suor. Para segurança, foram considerados mais relevantes os desfechos óbito e eventos adversos graves. A nova pergunta PICO utilizada para a avaliação crítica das evidências clínicas, elaborada pelos revisores, encontra-se no Quadro 4.

**Quadro 4** - Pergunta estruturada (PICO) elaborada por parecerista para seleção e avaliação crítica das evidências clínicas apresentadas pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes com 12 anos ou mais com fibrose cística homocigótica para a mutação F508del ou heterocigótica para F508del com uma outra mutação no gene <i>CFTR</i> responsivo ao tezacaftor-ivacaftor, virgens de tratamento com moduladores de <i>CFTR</i>
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Tezacaftor-ivacaftor
<b>Comparador</b>	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	<b>Eficácia:</b> sobrevida (crítico), qualidade de vida (crítico), medida de função pulmonar (importante), estado nutricional (importante) e concentração de cloreto no suor (importante) <b>Segurança:</b> óbito (crítico), eventos adversos graves (importante)
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos fase 3, ensaios clínicos fase 3, revisões sistemáticas de estudos observacionais, estudos observacionais (mundo-real)

Com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, os revisores procederam uma atualização da busca realizada pelo demandante, até 06 de outubro de 2021, seguindo-se a pergunta PICO estruturada no Quadro 4, sendo encontrados 295 estudos. A Figura 2 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



**Figura 1-** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.  
 Fonte: Elaborado pelos revisores.

## 6.1 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Com base na pergunta PICO atualizada foram selecionadas duas referências, avaliadas nesta análise crítica, sendo as mesmas selecionadas pelo demandante (Quadro 05).

**Quadro 5** - Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec a partir da nova busca.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Taylor-Cousar <i>et al.</i> , 2017 <sup>22</sup>	X	
Rowe <i>et al.</i> , 2017 <sup>23</sup>	X	



## 6.2 Evidência clínica

Foram incluídos dois estudos, sendo ambos ensaios clínicos randomizados (ECR). As principais características dos estudos estão descritas a seguir.

### **Taylor-Cousar *et al.*, 2017<sup>22</sup> - Estudo EVOLVE**

ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, de grupo paralelo. O ensaio foi realizado em 91 locais nos EUA, Canadá e Europa, conduzido de 30 de janeiro de 2015 a 20 de janeiro de 2017. O objetivo principal foi avaliar a eficácia do tezacaftor-ivacaftor em comparação com placebo, sendo a avaliação de segurança um objetivo secundário. Foram elegíveis para inclusão pacientes com idade  $\geq 12$  anos com diagnóstico confirmado de FC e dois alelos Phe508del, uma porcentagem prevista do VEF1 (ppVEF1) entre 40% e 90% na triagem e doença estável. Na triagem, todos os pacientes foram submetidos à confirmação do genótipo *CFTR*. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber uma combinação de 100 mg de tezacaftor uma vez ao dia e 150 mg de ivacaftor duas vezes ao dia ou placebo durante 24 semanas. Um total de 510 pacientes foram inscritos e submetidos à randomização; 509 pacientes receberam pelo menos uma dose de tezacaftor-ivacaftor (251 pacientes) ou placebo (258 pacientes). Os desfechos primários foram eficácia (mudança de ppVEF1 absoluto em 24 semanas) e segurança avaliada pelas taxas de eventos adversos.

### **Rowe *et al.*, (2017)<sup>23</sup> - Estudo EXPAND**

ECR fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, de dois períodos, três tratamentos, cruzado, conduzido em pacientes com idade  $\geq 12$  anos, com FC heterozigótica para Phe508del-*CFTR* e um segundo alelo com uma mutação *CFTR* com função residual. Este ensaio foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança de tezacaftor-ivacaftor e monoterapia com ivacaftor. Cada paciente recebeu dois dos três regimes de tratamento a seguir: terapia combinada de tezacaftor-ivacaftor (tezacaftor 100 mg uma vez ao dia/ivacaftor 150 mg a cada 12 horas); ivacaftor em monoterapia (ivacaftor 150 mg a cada 12 horas) ou placebo. Este estudo incluiu um período de triagem, dois períodos de tratamento de oito semanas, separados por um período de *washout* de oito semanas e uma visita de acompanhamento. Os pacientes foram inscritos e estratificados por idade, gravidade do VEF1 na consulta de triagem ( $<70$  vs.  $\geq 70$  pontos percentuais do previsto) e tipo de mutação da função residual, e após, randomizados (1: 1: 1: 1: 1: 1) para uma das seis sequências de tratamento.

Pacientes com 12 anos ou mais que foram confirmados na consulta de triagem como heterozigotos para Phe508del- *CFTR* e um segundo alelo com uma mutação de função residual *CFTR* foram elegíveis para inclusão se tivessem uma porcentagem de VEF1 previsto  $\geq 40$  e  $\leq 90$  na triagem, doença pulmonar estável e um valor de cloreto no suor  $\geq 60$  mmol/L. Os pacientes foram excluídos se apresentassem anormalidades laboratoriais clinicamente significativas na triagem (hemoglobina  $\leq 10$  g/dL, disfunção hepática ou renal); infecção respiratória aguda superior ou inferior, exacerbação pulmonar ou alterações na terapia para doença pulmonar dentro de 28 dias antes do dia 1 do estudo;

participação recente em um estudo experimental de drogas ou uso de um modulador *CFTR* disponível comercialmente; ou uma história de qualquer comorbidade que possa confundir os resultados do estudo ou representar um risco adicional. Foram avaliados 244 pacientes. Os desfechos primários foram: eficácia (mudança de ppVEF1 absoluto em 4 ou 8 semanas) e segurança avaliada pelas taxas de eventos adversos.

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Sobrevida

O desfecho de sobrevida não pôde ser mensurado pelos estudos incluídos devido ao curto tempo de acompanhamento.

#### Qualidade de vida

O CFQ-R é um instrumento desenvolvido especificamente para pacientes com FC, que tem como objetivo medir o impacto geral na saúde, vida diária, bem-estar e sintomas. Abrange domínios gerais de qualidade de vida: função física, funcionalidade geral, vitalidade, percepções de saúde, funções emocionais e sociais, bem como domínios específicos: imagem corporal, distúrbios alimentares, carga de tratamento, sintomas respiratórios e digestivos. As opções de resposta incluem classificações em uma escala Likert de quatro pontos. Essas pontuações são padronizadas e variam de 0 a 100 em todos os domínios, com pontuações mais altas correspondendo a uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde.

No estudo EVOLVE<sup>22</sup>, a diferença média dos mínimos quadrados no escore do domínio respiratório do CFQ-R até a semana 24 foi de 5,1 pontos (IC95%; 3,2-7,0), favorecendo o tezacaftor-ivacaftor comparado ao grupo placebo. No estudo EXPAND<sup>23</sup>, houve melhoras estatisticamente significativas em comparação com o placebo no escore domínio respiratório CFQ-R. A alteração média da linha de base do estudo na semana 4 e 8 foi de 11,1 pontos (IC95%: 8,7-13,6;  $p < 0,001$ ) para o tezacaftor-ivacaftor. Não houve diferença estatisticamente significativa comparando-se tezacaftor-ivacaftor versus ivacaftor ( $p = 0,26$ ).

#### Função pulmonar (VEF1)

No estudo EVOLVE<sup>22</sup> o uso de tezacaftor-ivacaftor levou a uma alteração absoluta significativamente maior desde o início, quanto à ppVEF1 comparada ao placebo [diferença média de quadrados mínimos ao longo de 24 semanas, com 4,0 pp (IC95%: 3,1-4,8;  $p < 0,001$ )]. A alteração absoluta média desde o início até a semana 24 foi de 3,4 pp no grupo tezacaftor-ivacaftor, em comparação com -0,6 pp no grupo placebo.

No estudo EXPAND<sup>23</sup>, o tratamento com tezacaftor-ivacaftor resultou em diferença estatisticamente significativa na alteração absoluta na ppVEF1 em comparação com ivacaftor e placebo. A diferença média dos mínimos quadrados desde o início do estudo até a semana 4 e semana 8 foi de 6,8 pp (IC95%: 5,7-7,8;  $p < 0,001$ ) para tezacaftor-ivacaftor *versus* placebo e 2,1 pp (IC95%: 1,2-2,9;  $p < 0,001$ ) para tezacaftor-ivacaftor *versus* ivacaftor.

### **Exacerbação pulmonar**

No estudo EVOLVE<sup>22</sup>, os pacientes que receberam tezacaftor-ivacaftor tiveram uma taxa de eventos estimada anual de exacerbações pulmonares significativamente menor do que entre aqueles que receberam placebo (0,64 *versus* 0,99 eventos por ano (redução de 35%) com RR=0,65 (IC95%: 0,48-0,88;  $p = 0,005$ ). No estudo EXPAND<sup>23</sup>, 17% dos pacientes do grupo tezacaftor-ivacaftor e 32% do grupo placebo tiveram exacerbação pulmonar apresentando RR de 0,54 (IC95%: 0,26-1,13;  $p = 0,10$ ).

### **Estado nutricional**

No estudo EVOLVE<sup>22</sup>, o IMC médio foi aumentado desde o início, no grupo tezacaftor-ivacaftor e no grupo placebo na semana 24 [aumento médio dos quadrados mínimos de 0,18 (IC95%: 0,08-0,28) e 0,12 (IC95%: 0,03-0,22);  $p = 0,41$ , respectivamente]. Nenhuma diferença significativa no IMC na semana 24 foi observada entre o grupo tezacaftor-ivacaftor e o grupo placebo. No estudo EXPAND<sup>23</sup>, o IMC também foi avaliado e mostrou aumentos em ambos os grupos de tratamento e placebo na semana 8 (tezacaftor-ivacaftor, 0,47 kg/m<sup>2</sup>; ivacaftor 0,47 kg/m<sup>2</sup>; placebo, 0,18 kg/m<sup>2</sup>). No entanto, os efeitos do tratamento não foram estatisticamente significativos.

### **Concentração de cloreto no suor**

A medida da concentração do cloreto no suor é reconhecida como o principal teste que possibilita o diagnóstico da FC, sendo capaz de diferenciá-la dos sujeitos normais apresentando análise quantitativa ou qualitativa da concentração > 60 mmol/L. No estudo EVOLVE<sup>22</sup>, o uso de tezacaftor-ivacaftor resultou em uma redução (indicando melhora na função CFTR) na concentração de cloreto no suor, com uma diferença entre os grupos de -10,1 mmol/L (IC95%: -11,4 a -8,8,  $p < 0,005$ ). No estudo EXPAND<sup>23</sup>, as concentrações de cloreto no suor foram reduzidas (denotando função CFTR melhorada) em pacientes que receberam tezacaftor-ivacaftor em comparação com placebo, sendo de -9,5 mmol/L (IC95%: -11,7, -7,3;  $p < 0,001$ ) e -5,1 mmol (IC95%: -7,0 a -3,1;  $p < 0,001$ ) *versus* ivacaftor.

### 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Óbito

Nenhuma morte ocorreu durante ambos os estudos.

#### Eventos adversos graves

Eventos adversos são considerados graves quando resultam em óbito, ameaçam à vida, ocasionam internação hospitalar ou incapacidade. No estudo EVOLVE<sup>22</sup>, eventos adversos graves foram relatados em 31 pacientes (12,4%) no grupo tezacaftor-ivacaftor e em 47 (18,2%) no grupo placebo, sendo que sete pacientes (2,8%) no grupo tezacaftor-ivacaftor e oito (3,1%) no grupo placebo descontinuaram o regime do estudo devido a eventos adversos. Os eventos adversos interromperam o regime do estudo em dois pacientes (0,8%) no grupo tezacaftor-ivacaftor e em oito (3,1%) no grupo placebo.

No estudo EXPAND<sup>23</sup>, quatro (2,5%) pacientes no grupo tezacaftor-ivacaftor, oito (5,1%) pacientes no grupo ivacaftor e nove (5,6%) pacientes no grupo placebo apresentaram eventos adversos grau 3 (grave) ou grau 4 (risco de vida). Os eventos adversos não ocasionaram descontinuação do tratamento para nenhum paciente no grupo tezacaftor-ivacaftor, para dois (1,3%) pacientes no grupo ivacaftor e um (0,6%) paciente no grupo placebo.

### 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>24</sup>. A análise dos desfechos dos estudos de Taylor-Cousar *et al.*, 2017<sup>22</sup> (Estudo EVOLVE) e Rowe *et al.*, (2017)<sup>23</sup> (Estudo EXPAND) foram realizados de forma independente e cega, seguindo-se os princípios de intenção de tratar. As perdas de seguimento foram mínimas e não houve relato seletivo de desfechos. A análise estatística foi descrita e considerada adequada para mostrar as diferenças (significativas ou não) entre os grupos de estudo. Houve rebaixamento em risco de viés devido os estudos não relatarem como foi realizado o sigilo de alocação. A Tabela 1 apresenta o perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos primários e secundários dos estudos incluídos e comparando tezacaftor-ivacaftor com ivacaftor isolado ou placebo.

### 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados encontrados mostram qualidade moderada da evidência para todos os desfechos avaliados nos estudos selecionados, com vantagens moderadas em qualidade de vida, função pulmonar medida como percentual previsto no volume expiratório forçado no primeiro segundo (ppVEF1) e concentração de cloreto no suor.

**Tabela 1** - Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos primários e secundários dos estudos incluídos, comparando-se tezacaftor-ivacaftor com ivacaftor isolado ou placebo.

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tezacaftor + ivacaftor	Ivacaftor ou placebo			
<b>Qualidade de vida (seguimento: até a semana 24; avaliado com: CFQ-R, domínio respiratório)</b>											
2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	331	417	No estudo EVOLVE, a diferença média dos mínimos quadrados entre os grupos no escore do domínio respiratório do CFQ-R até a semana 24 foi de 5,1 pontos (IC95%: 3,2 a 7,0; p<0,001), favorecendo o tezacaftor-ivacaftor. No estudo EXPAND, a alteração média da linha de base, para a média da semana 4 e semana 8 foi de 11,1 (IC95%: 8,7 a 13,6; p<0,001) pontos para o tezacaftor-ivacaftor.	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Função pulmonar (VEF1) (avaliado com: diferença absoluta)</b>											
2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	331	417	No estudo EVOLVE, diferença média de quadrados mínimos ao longo de 24 semanas = 4,0 pp (IC95%: 3,1 a 4,8; p<0,001). No estudo EXPAND, a diferença média dos mínimos quadrados foi de 6,8 pp (IC95%: 5,7, 7,8; p<0,001) para tezacaftor-ivacaftor <i>versus</i> placebo e 2,1 pp (IC95%: 1,2, 2,9; p<0,001) para tezacaftor-ivacaftor <i>versus</i> ivacaftor.	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Exacerbação pulmonar (avaliado com: até a semana 24)</b>											
2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	331	417	No estudo EVOLVE, RR 0,65 (IC95%: 0,48 a 0,88; p=0,005). No estudo EXPAND, RR 0,54 (IC95%: 0,26 a 1,13; p=0,10).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE





Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tezacaftor + ivacaftor	Ivacaftor ou placebo			

**Estado nutricional (avaliado com: IMC)**

2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	331	417	No estudo EVOLVE, aumento médio dos quadrados mínimos, 0,18 [IC95%: 0,08 a 0,28] e 0,12 [IC95%: 0,03 a 0,22; p=0,41] No estudo EXPAND, tezacaftor-ivacaftor, 0,47 kg/m <sup>2</sup> ; ivacaftor 0,47 kg/m <sup>2</sup> ; placebo, 0,18 kg/m <sup>2</sup> ; p>0,05.	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	------------------	------------

**Concentração de cloreto no suor (avaliado com: diferença entre médias)**

2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	331	417	No estudo EVOLVE, diferença entre os grupos de -10,1 mmol/L (IC95%: -11,4 a -8,8; p<0,001) a favor do tezacaftor-ivacaftor. No estudo EXPAND, tezacaftor-ivacaftor em comparação ao placebo -9,5 mmol/L (IC95%: -11,7 a -7,3; p<0,001), e em comparação ao ivacaftor: -5,1 mmol (IC95%: -7,0 a -3,1; p<0,001).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	------------------	------------

<sup>a</sup> Não há informação sobre o sigilo de alocação.

## 7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um modelo desenvolvido para avaliar a razão de custo-efetividade de tezacaftor-ivacaftor usado em combinação com o tratamento padrão para FC em pacientes com idade  $\geq 12$  anos, 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). As mutações de função residual de CFTR são: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A $\rightarrow$ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272-26A $\rightarrow$ G, e 3849+10kbC $\rightarrow$ T. No quadro 6 a seguir, as características da análise econômica apresentada pelo demandante, são analisadas.

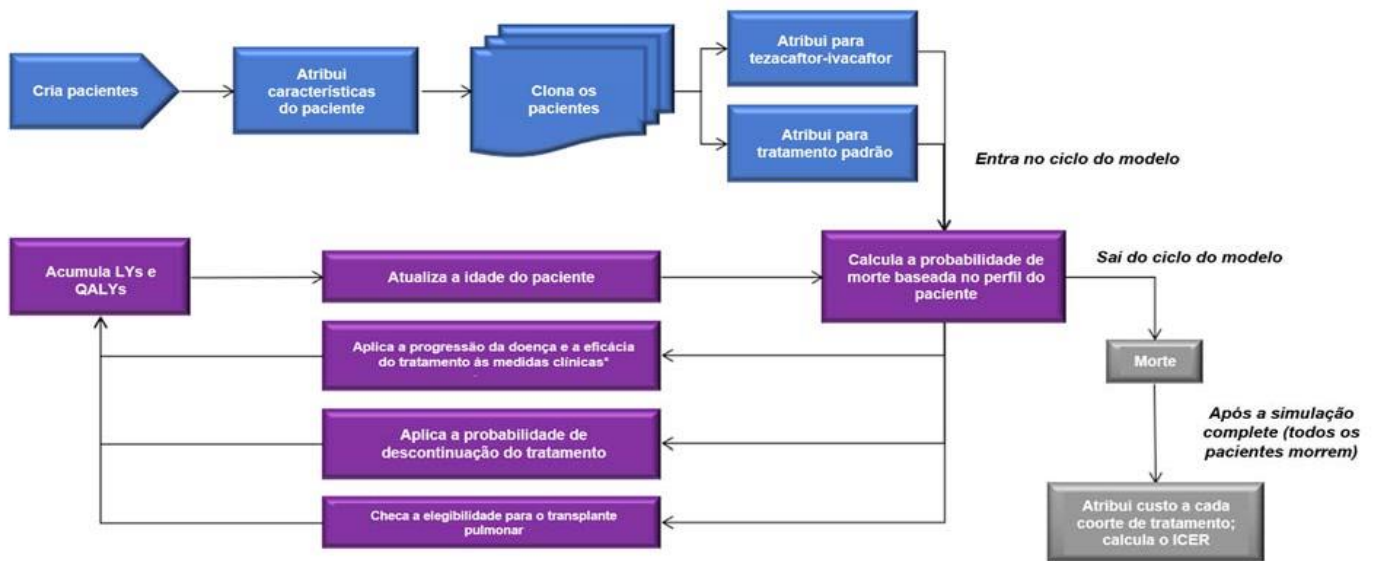
**Quadro 6** - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Análise de custo-efetividade (custo-utilidade)	Adequado
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Tezacaftor-ivacaftor vs tratamento padrão	Adequado. Até o momento, a população com FC não dispõe de opção de tratamento modificador do curso da doença (modulador de CFTR) no SUS, assim o comparador utilizado foi o tratamento padrão: cuidados de suporte incluindo antibióticos orais, injetáveis ou inalatórios; solução hipertônica inalatória; alfadornase, suplementos nutricionais; enzimas pancreáticas; agentes antifúngico; corticosteroides; e fisioterapia.
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes portadores de FC com idade $\geq 12$ anos, 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).	Adequado
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs, do inglês, <i>quality adjusted life-years</i> ) Anos de vida (AV) ganhos	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	Por toda a vida (tempo em anos não especificado claramente)	Aceitável pela pouca disponibilidade de dados de sobrevida no longo prazo
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde	Adequado
<b>Medidas da efetividade</b>	Utilidade Sobrevida mediana	Adequado
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	EQ-5D relacionada a dois fatores de risco: o ppFEV1 e a ocorrência de exacerbações pulmonares	Adequado
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos, contemplando custos de medicamentos, tratamento de eventos adversos, acompanhamento das pacientes com consultas e exames antes e durante o tratamento da doença.	Adequado
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais	Adequado



<b>Método de modelagem</b>	Custo-efetividade com 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 idade $\geq 12$ anos, incluindo modelo preditivo de sobrevida usado para estimar resultados de longo prazo em pacientes com FC tratados com lumacaftor-ivacaftor	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Consideradas as alterações do <i>baseline</i> de ppVEF1 em relação ao tratamento padrão, um declínio anual dependente da idade no ppVEF1 é aplicado ao longo do horizonte, assim para pacientes F/RF assumiu-se que os pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor experimentam um aumento agudo no escore na semana 8 da simulação</li><li>- O risco de desenvolver diabetes é considerado igual para pacientes que recebem um tezacaftor-ivacaftor e aqueles que recebem apenas o tratamento padrão</li><li>- A medida de utilidade (EQ-5D) é relacionada a dois fatores de risco: o ppFEV1 e a ocorrência de exacerbações pulmonares</li><li>- Aplicou-se uma desutilidade de <b>0,07</b> para a ocorrência de uma exacerbação pulmonar que requer tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalização.</li></ul>	Adequado
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Determinístico e probabilístico	Adequado

A estrutura do modelo e a abordagem de cálculo de sobrevida subjacente conduzidas pelo demandante incluíram a predição de sobrevida usada para estimar resultados de longo prazo para aqueles com FC tratados com lumacaftor-ivacaftor nos EUA <sup>25</sup>. Assim, para cada comparação, duas coortes com características basais idênticas foram 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 foram derivadas de dados individuais dos pacientes no *baseline* dos ensaios clínicos de tezacaftor-ivacaftor. Um total de 2.000 perfis de pacientes foram simulados para cada coorte de tratamento, considerando-se ser este o número necessário para alcançar resultados estáveis. Na figura 2 a seguir, a estrutura do modelo de microssimulação adotado pelo demandante, pode ser observada.



**Figura 2** – Esquema do modelo adotado.

Fonte: Dossiê do demandante

\* 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*

Os pacientes simulados foram 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. As variáveis ppVEF1, exacerbações pulmonares e o status do tratamento foram armazenadas para cada paciente por cada ciclo do modelo. Depois que a microssimulação foi 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. A seguir são relatados sucintamente os “inputs” do modelo: **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. **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 e o modelo publicado por Liou *et al.* (2001)<sup>26</sup> que associa a sobrevida na FC a nove fatores de risco, conforme pode ser observado na Tabela 2. Isso permite que a mortalidade seja impactada por diferenças em características individuais que predizem a sobrevida, à medida que essas características evoluem com o tempo. A sobrevivência subjacente da população de FC na ausência de tezacaftor-ivacaftor foi baseada na curva de sobrevida publicada no relatório 2016 do REBRAFC. 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. A distribuição de Gompertz foi utilizada no ajuste paramétrico da função de sobrevivência, pois esta mostrou ter o melhor ajuste.

**Tabela 2** - Variáveis preditoras de sobrevida no modelo proporcional de Cox e respectivos coeficientes

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

Fonte: Dossiê do demandante

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. 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  $\beta_j$  é o coeficiente do modelo CPH de Liou *et al.* (2001) 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 risco ao longo do tempo é aplicada a pacientes simulados que recebem tezacaftor-ivacaftor e àqueles que recebem tratamento padrão. 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 irreais. **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. Presume-se que os pacientes tratados apenas com tratamento padrão não tenham nenhuma alteração no ppVEF1 durante este período de tempo. **Declínio de ppVEF1 em longo prazo** - Dadas as 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. A análise derivou taxas anuais específicas de declínio de ppVEF1 separadas para as populações F/F e F/R, conforme pode ser visto na Tabela 3.

**Tabela 3** - Inputs do modelo para mudança anual dependente da idade em ppVEF1, segundo genótipo.

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

Fonte: Dossiê do demandante

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. **Exacerbações pulmonares:** 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. 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 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, considerando-se que tezacaftor-ivacaftor impacta positivamente tanto a ppVEF1 quanto as exacerbações pulmonares. A razão de taxas de exacerbações pulmonares calibradas pelo modelo, considerando-se o tratamento com tezacaftor-ivacaftor versus tratamento padrão em cada um dos estudos é mostrada na Tabela 4, segundo o genótipo.

**Tabela 4** - Razões de taxa de exacerbações pulmonares não calibradas e calibradas.

Genótipo	RR* não calibrada (vs. tratamento padrão)	Fonte	RR calibrada (vs. tratamento padrão)
F/F	0,53	EVOLVE	0,58
F/RF	0,54	EXPAND	0,64

RR = Razão de taxas. Fonte: Dossiê do demandante.

**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. **Diabetes** - O risco de desenvolver diabetes é considerado igual para pacientes que recebem tezacaftor-ivacaftor e aqueles que recebem apenas o tratamento padrão (ver Tabela 5). 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. 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, segundo o demandante, assumir que não há impacto é uma premissa conservadora.

**Tabela 5** - 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

Fonte: Dossiê do demandante

**Descontinuação e adesão ao 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. As taxas de descontinuação do tratamento anualizadas para o período pós-inicial/agudo foram derivadas do estudo de extensão EXTEND. 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. Com base nos dados das contagens de comprimidos nos ensaios EVOLVE e EXPAND (Tabela 6), as taxas de adesão específicas do tratamento foram aplicadas ao custo de tezacaftor-ivacaftor durante o período dos estudos.

**Tabela 6** - Adesão ao tratamento durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.

Genótipo	Adesão e duração	Fonte
F/F	99,78% - 24 semanas	EVOLVE
F/RF	99,82% - 8 semanas	EXPAND

Fonte: Dossiê do demandante

**Transplante pulmonar** – segundo o demandante, 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, sendo

esse limite aceito pela Conitec nos dossiês de avaliação do ivacaftor e de lumacaftor-ivacaftor. Dessa forma, o modelo assumiu que, uma vez que o ppVEF1 de um paciente fique abaixo de 30 pp, ele se torna elegível para receber um transplante de pulmão. **Eventos adversos** - (excluindo exacerbações pulmonares) que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor e tiveram  $\geq 1$  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 7).

**Tabela 7-** 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
ALT aumentada	0,853	0,661	1,331	0,995
Congestão nasal	0,094	0,097	0,081	0,204
Aumento da CPK	0,017	0,035	0,081	0,040
AST aumentada	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

Fonte: Dossiê do demandante

**Custos** – Conforme descrito anteriormente, o demandante considerou que 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 - 07/06/2021), sendo utilizado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos com 5% de desconto aplicado a este, considerando a possibilidade de que o Ministério da Saúde adquira tezacaftor-ivacaftor (caso seja incorporado no SUS), via importação direta, não havendo incidência de impostos. Assim, a embalagem com 56 comprimidos teria o custo de R\$ 47.501,47. Importante salientar que tal desconto, obrigatoriamente, implica na aquisição por modalidade de importação direta. Entretanto, dependente de pactuação de financiamento e demais trâmites relacionados entre os entes envolvidos como a Comissão Intergestores Tripartite (CIT), o que pode não ser alcançado dessa forma, caso haja a incorporação da tecnologia.

**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. Os testes incluem um teste de função hepática para as concentrações de AST,

ALT e bilirrubina aos 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 8). 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 TGO; 0202010651 - TGP; 0202010201 - Dosagem de bilirrubina total e frações; 0301010072 - Consulta médica em atenção especializada.

**Tabela 8** - Custos de monitoramento do uso de tezacaftor-ivacaftor.

	Custo
Custo anual do primeiro ano	R\$ 44,12
Custo anual nos anos subsequentes	R\$ 12,01

Fonte: Dossiê do demandante.

**Custos de monitoramento por ppVEF1 e de medicamentos** - 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 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  $\geq 12$  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. Para indivíduos com ppFEV1  $< 40$ , foi assumido um custo 10% maior, e para indivíduos com a ppFEV1  $\geq 70$ , uma redução de 10% foi assumida. Os custos anuais de monitoramento do paciente são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9** – Custo anual de monitoramento dos pacientes conforme grupo de tratamento.

	Gravidade da doença	Custo hospitalar	Custo ambulatorial	Custo da farmacoterapia	Custo médico total
<b>Tratamento</b>	ppVEF1 $\geq 70$	R\$ 1,407,39	R\$ 632,45	R\$ 5.488,55	<b>R\$ 7.528,39</b>
	ppVEF1 70-40	R\$ 1.563,77	R\$ 702,73	R\$ 6.098,39	<b>R\$ 8.364,88</b>
	ppVEF1 $< 40$	R\$ 1.720,14	R\$ 773,00	R\$ 6.708,23	<b>R\$ 9.201,37</b>
<b>Tezacaftor-ivacaftor</b>	ppVEF1 $\geq 70$	R\$ 267,40	R\$ 632,45	R\$ 5.175,25	<b>R\$ 6.075,11</b>
	ppVEF1 70-40	R\$ 297,12	R\$ 702,73	R\$ 5.750,28	<b>R\$ 6.750,12</b>
	ppVEF1 $< 40$	R\$ 326,83	R\$ 773,00	R\$ 6.325,31	<b>R\$ 7.425,13</b>

Fonte: Dossiê do demandante

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).

**Tabela 10** - 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
<b>Total</b>	<b>R\$ 6.098,39</b>	<b>R\$ 5.750,28</b>

Fonte: Dossiê do demandante

O custo da exacerbação pulmonar foi o custo médio por procedimento principal “03.03.14.002-0. Tratamento da fibrose cística com manifestações pulmonares” - abril de 2020 a março de 2021. Esse procedimento não foi considerado para os demais custeios, 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 ≥ 70, o custou foi diminuído em 10% (Tabela 11).

**Tabela 11** - Custo do evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1

Função pulmonar	Custo do evento de exarcebação pulmonar
<b>ppFEV1 ≥ 70</b>	R\$ 2.170,02
<b>ppFEV1 70-40</b>	R\$ 2.411,13
<b>ppVEF1 &lt; 40</b>	R\$ 2.652,25

Fonte: Dossiê do demandante

**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 Sistemade Informação Hospitalar e do Sistema de Informação de Ambulatorial do DATASUS de janeiro de 2010 a dezembro de 2021. Pelo relacionamento determinístico-probabilístico de registros, foi possível identificar pacientes com CID de FC e CID de transplante pulmonar 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 valorna 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 variou de R\$ 85.690,66 no transplante a R\$ 19.475,99 - relacionado ao monitoramento do paciente a partir do segundo ano após o transplante e para todos os anos subsequentes.

### Medida de Utilidades

O demandante empregou estimaram uma equação que define a relação entre a utilidade (escores do EQ-5D - utilizando o estimado para o Brasil) e dois fatores de risco: o ppFEV1 e a ocorrência de exacerbações pulmonares. A



relação estimada é a seguinte:  $U = \beta_0 + \beta_1 \times ppFEV1 + \beta_2 ppFEV1$ , onde U é a pontuação de utilidade obtida em EQ-5D e  $\beta_0$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , são coeficientes do modelo. No modelo econômico aplica-se 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. Considera-se que cada exacerbação dura 30 dias, sendo esse um pressuposto conservador, uma vez que 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.

O demandante argumenta que, nos estudos EVOLVE e 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, assim o modelo captura esses benefícios incorporando um incremento de utilidade específica do tratamento, isto é, 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. 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 apenas no ppVEF1. Depois de ajustar para ppVEF1, o tezacaftor-ivacaftor melhorou a utilidade do CFQ-R-8D em 0,04 pontos, assim o modelo econômico assume que um paciente F/RF tratado com tezacaftor-ivacaftor terá uma pontuação de utilidade 0,04 unidades maior que de um paciente com mesmo valor de ppVEF1 que está recebendo apenas tratamento padrão. CFQ-R- 8D também foi analisado para a população F/F no EVOLVE, no entanto, os incrementos não foram significantes após o ajuste para ppVEF1, portanto, o modelo não assume incremento de utilidade específico de tratamento nesta população. Os pressupostos para a utilidade pós-transplante de pulmão são baseadas em valores de utilidade EQ-5D ponderadas para essa população, independentemente do tratamento prévio e estado clínico antes do transplante. 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.

### **Resultados da Análise de Custo-Efetividade**

Segundo o demandante, no decorrer do horizonte de vida analisado, o tratamento com tezacaftor-ivacaftor em combinação com o tratamento padrão, para pacientes com idade  $\geq 12$  anos (genótipo F/F ou F/RF), resultou em uma sobrevida mediana incremental prevista de 8,23 anos *versus* o tratamento padrão isolado (43,50 vs 35,27), e assim, o tratamento resultou em 7,87 anos de vida adicionais não descontados em comparação com tratamento padrão isoladamente. 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). A RCEI resultante (Tabela 12) para tezacaftor-ivacaftor foi de R\$ 1.549.120,03 por AV ganho e R\$ 1.580.752,23 por QALY ganho.



**Tabela 12** - Resultados de custo-efetividade (caso-base) em todos os genótipos e comparadores.

Genótipo	Sobrevida	AV	QALYs	Custos totais	RCEI
	Mediana incremental (anos)	Incremental (não descontado)	Incremental (descontado)	Incremental (descontado)	(Custo/QALY)
<b>F/F</b> TEZ/IVA vs TP	42,91	7,78	2,51	R\$ 4.018.986,28	<b>R\$ 1.601.081,15</b>
<b>F/RF</b> TEZ/IVA vs TP	50,18	8,91	3,04	R\$ 4.222.855,28	<b>R\$ 1.387.883,36</b>
<b>Ponderado</b> TEZ/IVA vs TP	43,50	7,87	2,55	R\$ 4.035.295,80	<b>R\$ 1.580.752,23</b>

\*TEZ/IVA: tezacaftor-ivacaftor; TP: tratamento padrão. **Fonte:** Dossiê do demandante.

Importante aqui destacar que pelo emprego de descontos aplicados pelo demandante, os custos totais e, consequentemente, a RCEI podem sofrer adição variando de 18% (somente ICMS) até 32,3% (incidência de todos os tributos), conforme demonstrado na Tabela 13 a seguir.

**Tabela 13** – Comparativo de valores de custo total incremental e RCEI sem e com descontos aplicados pelo demandante.

População Genótipo	Custos totais	Custos totais	RCEI	RCEI
	Incremental sem desconto*	Incremental (descontado)	(Custo/QALY) – sem desconto*	(Custo/QALY)
<b>F/F</b> TEZ/IVA vs TP	R\$ 4.742.403,81 (18%)	R\$ 4.018.986,28	R\$ 1.889.275,76 (18%)	R\$ 1.601.081,15
	R\$ 5.317.118,85 (32,3%)		R\$ 2.118.230,36 (32,3%)	
<b>F/RF</b> TEZ/IVA vs TP	R\$ 4.982.969,23 (18%)	R\$ 4.222.855,28	R\$ 1.637.702,37 (18%)	R\$ 1.387.883,36
	R\$ 5.586.837,54 (32,3%)		R\$ 1.836.169,69 (32,3%)	
<b>Ponderado</b> TEZ/IVA vs TP	R\$ 4.761.649,05 (18%)	R\$ 4.035.295,80	R\$ 1.865.287,63 (18%)	R\$ 1.580.752,23
	R\$ 5.338.696,35 (32,3%)		R\$ 2.091.335,20 (32,3%)	

\*Valores calculados pelos revisores

O demandante apresentou os resultados separadamente para cada um dos genótipos (F/F e F/RF), conforme pode ser observado nas tabelas 14 e 15, respectivamente.

**Tabela 14**- Resultados de custo-efetividade do caso-base na população F/F.

	Tezacaftor ivacaftor	Tratamento padrão	Tezacaftor-ivacaftor vs. tratamento padrão
<b>Custo Total</b>	R\$ 4.141.750,37	R\$ 122.764,08	R\$ 4.018.986,28
<b>Razão de custo-efetividade incremental</b>			
	Custo por QALY ganho:		R\$ 1.601.081,15
	Custo por AV ganho:		R\$ 1.547.139,01

**Fonte:** Dossiê do demandante

Importante, destacar o desconto aplicado pelo demandante nos custos do medicamento em análise, portanto, os valores de custo por QALY ganho e por AV ganho podem sofrer variação adicional que variam de 18% a 32,3%, respectivamente (R\$ 1.889.275,76 a R\$ 2.118.230,36 e R\$ 1.825.624,03 a R\$ 2.046.864,91).

**Tabela 15-** Resultados de custo-efetividade do caso-base na população F/RF.

	<b>Tezacaftor ivacaftor</b>	<b>Tratamento padrão</b>	<b>Tezacaftor-ivacaftor vs. tratamento padrão</b>
<b>Custo Total</b>	R\$ 4.331.242,56	R\$ 108.387,22	R\$ 4.222.855,28
<b>Razão de custo-efetividade incremental</b>			
	Custo por QALY ganho:		R\$ 1.387.883,36
	Custo por AV ganho:		R\$ 1.571.138,16

**Fonte:** Dossiê do demandante

De maneira semelhante ao destacado anteriormente, o desconto aplicado pelo demandante deve ser considerado, e assim, os valores de custo por QALY ganho e por AV ganho podem sofrer variação adicional que variam de 18% a 32,3%, respectivamente (R\$ 1.637.702,37 a R\$ 1.836.169,69 e R\$ 1.853.943,03 a R\$ 2.078.615,79).

Para fins de simulação e análise de sensibilidade o demandante apresentou quatros cenários, conforme descrição a seguir:

1. Desconto diferencial (3,5% para custos e 1,5% para desfechos em saúde; 5% para custos e 0% para resultados de saúde)
2. Diminuição do preço conforme o mínimo determinado pela legislação (35%)
3. Coortes de linha de base específicas por idade (12 anos)
4. Exclusão de custos de gestão de doenças durante o período de sobrevivência prolongada

Os resultados originados desses cenários podem ser conferidos na Tabela 16, a seguir.

**Tabela 16** - Análises de cenário para tezacaftor-ivacaftor *versus* tratamento padrão.

	População total (ponderada)			F/F			F/RF		
	QALY Incremental descontado	Custo incremental descontado	RCEI	QALY incremental descontado	Custo incremental descontado	RCEI	QALY incremental descontado	Custos incremental descontado	RCEI
<b>Caso base</b>	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	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	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
Cenário 4	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

Fonte: Dossiê do demandante

Como pode ser constatado em todas as análises de cenário, a RCEI (custo com desconto por QALY ganho) para tezacaftor-ivacaftor *versus* tratamento padrão, considerando-se a população total (ponderada), variou de R\$ 551.274,00 a R\$ 1.745.304,41. Em relação ao cenário 3, é possível verificar que iniciar o tratamento com CFTRm precocemente 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).

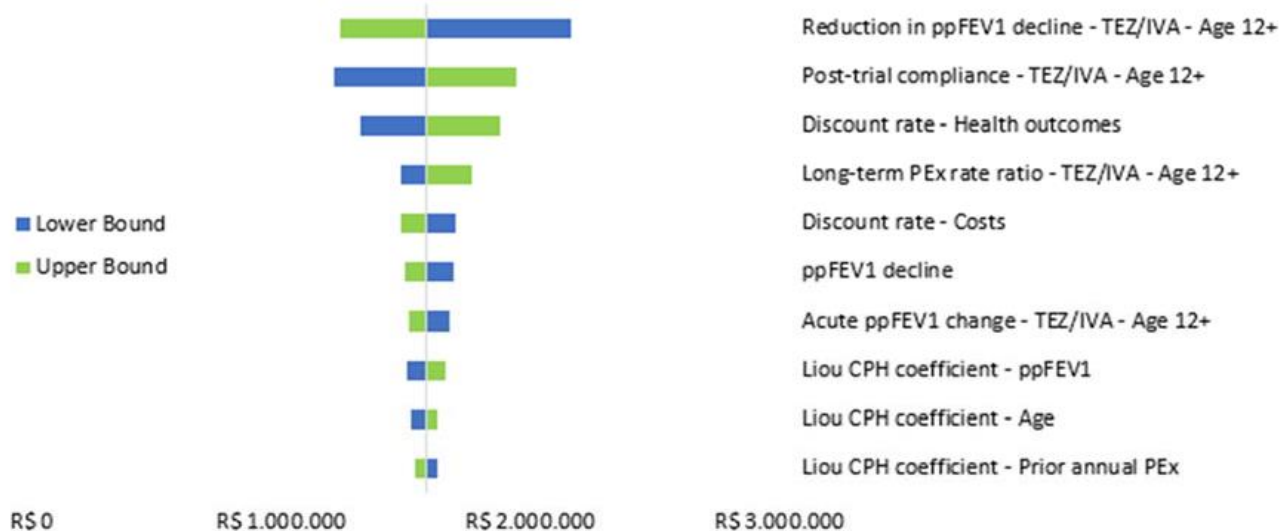
### Análise de sensibilidade

O demandante realizou análise de sensibilidade determinística, na qual avaliou-se um limite inferior e superior para cada parâmetro do modelo considerado. Os limites foram derivados de estatísticas descritivas, quando disponíveis (por exemplo, IC95%). Os parâmetros e pressupostos do modelo variaram em seus intervalos plausíveis e são apresentados na **Tabela 41** no dossiê do demandante.

### Resultados da análise de sensibilidade determinística

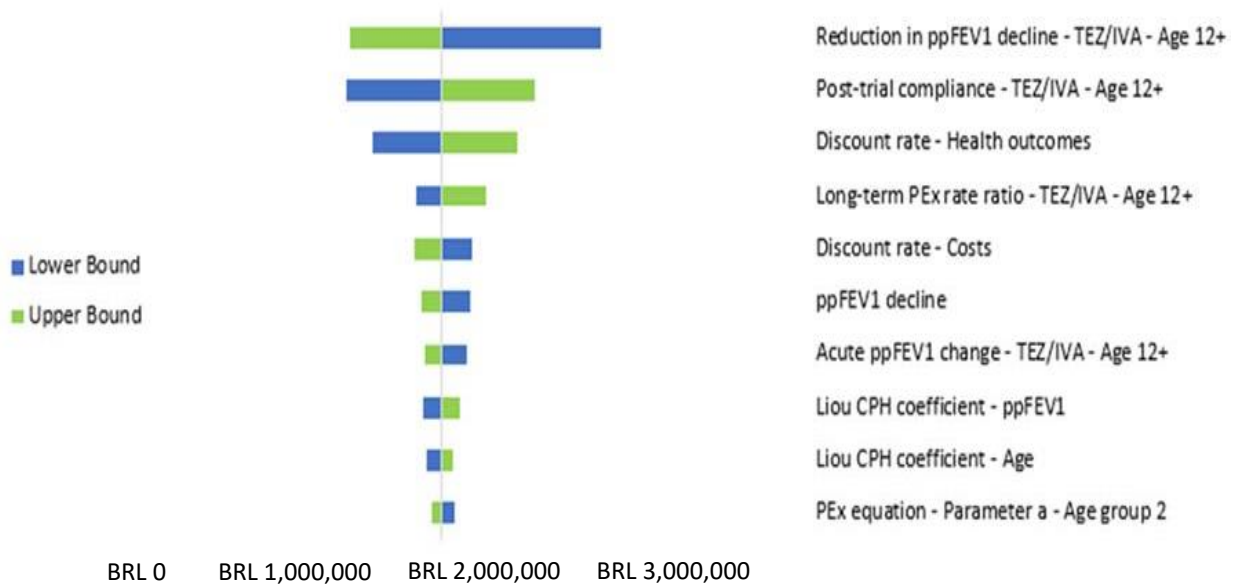
Os resultados da análise de sensibilidade determinística são exibidos em diagramas de tornados, que incluem os dez parâmetros que mais influenciam a RCEI (custo por QALY com desconto) para toda a população e para cada população com genótipos F/F e F/RF.

**Figura 3** - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor- ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para toda a população (ambos os genótipos)



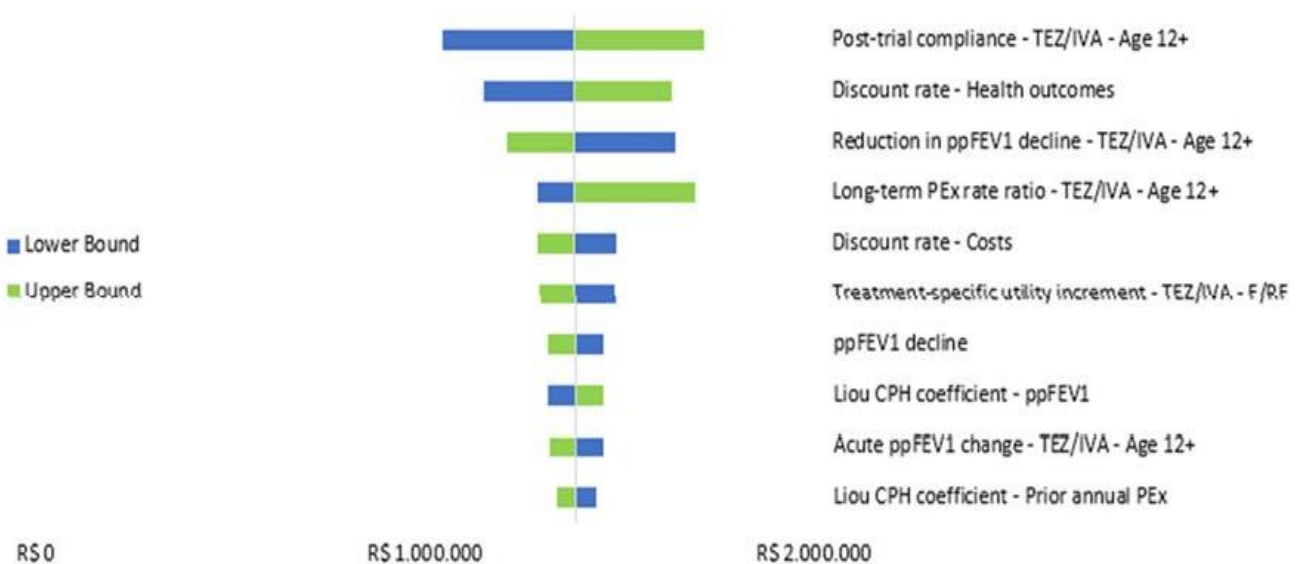
Fonte: Dossiê do demandante

**Figura 4** - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor- ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para população F/F.



Fonte: Dossiê do demandante.

**Figura 5** - Resultados da análise de sensibilidade determinística para tezacaftor- ivacaftor versus tratamento padrão sozinho para a população F/RF.



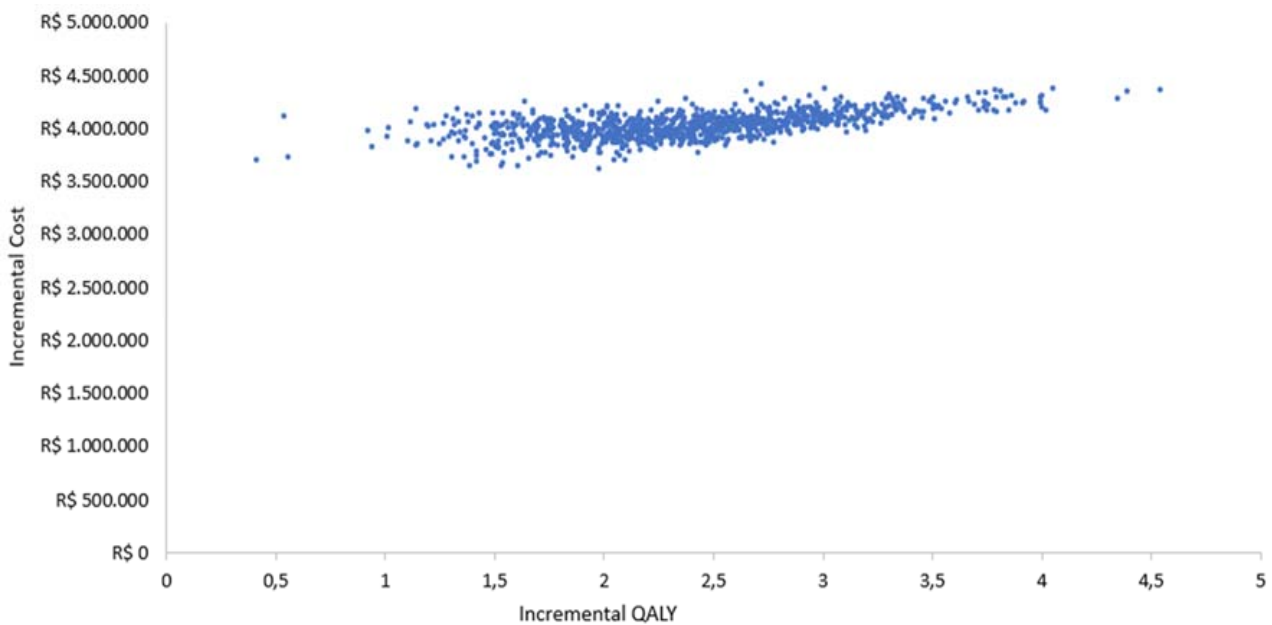
Fonte: Dossiê do demandante.

Conforme pode ser visto, os resultados são mais sensíveis à 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.

### Análise de sensibilidade probabilística

O demandante apresentou também uma análise de sensibilidade por meio de distribuições de probabilidade e analisada por simulação de Monte Carlo (1.000 repetições). Para cada iteração da análise, um novo conjunto de valores de parâmetros de entrada foi amostrado aleatoriamente, assumindo as distribuições de probabilidade especificadas. Os valores e pressupostos assumidos podem ser conferidos na Tabela 45 do dossiê do demandante. 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. Os resultados são apresentados para a população total e para cada genótipo, conforme as Figuras a seguir.

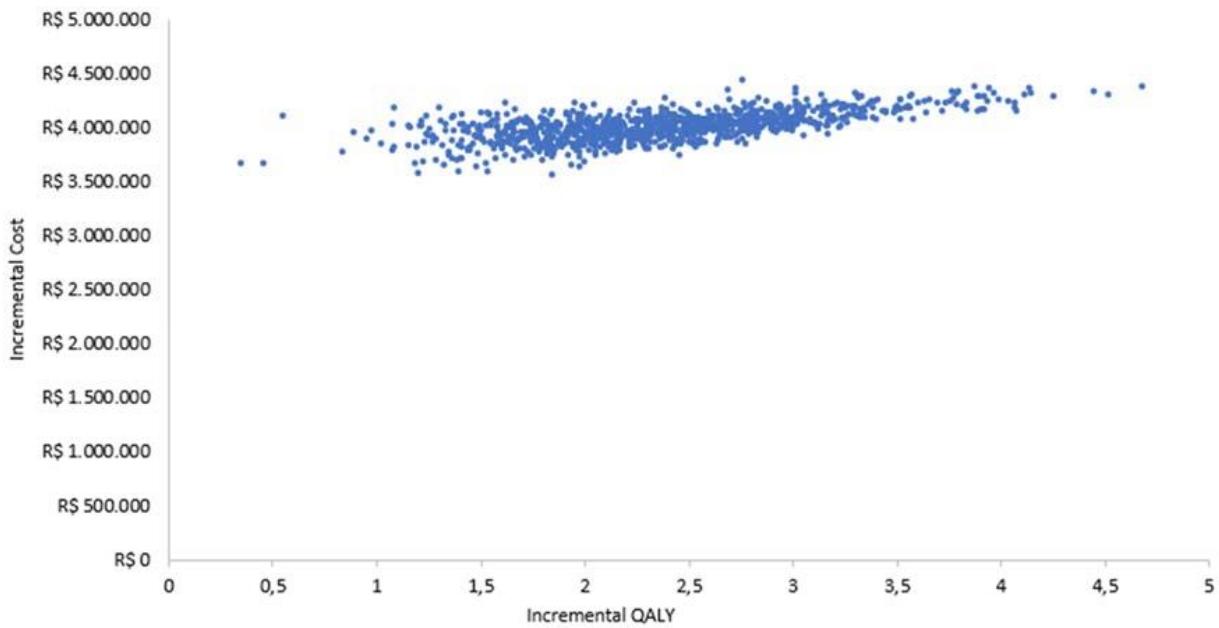
**Figura 6** - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão em toda a população indicada (F/F e F/RF).



Fonte: Dossiê do demandante

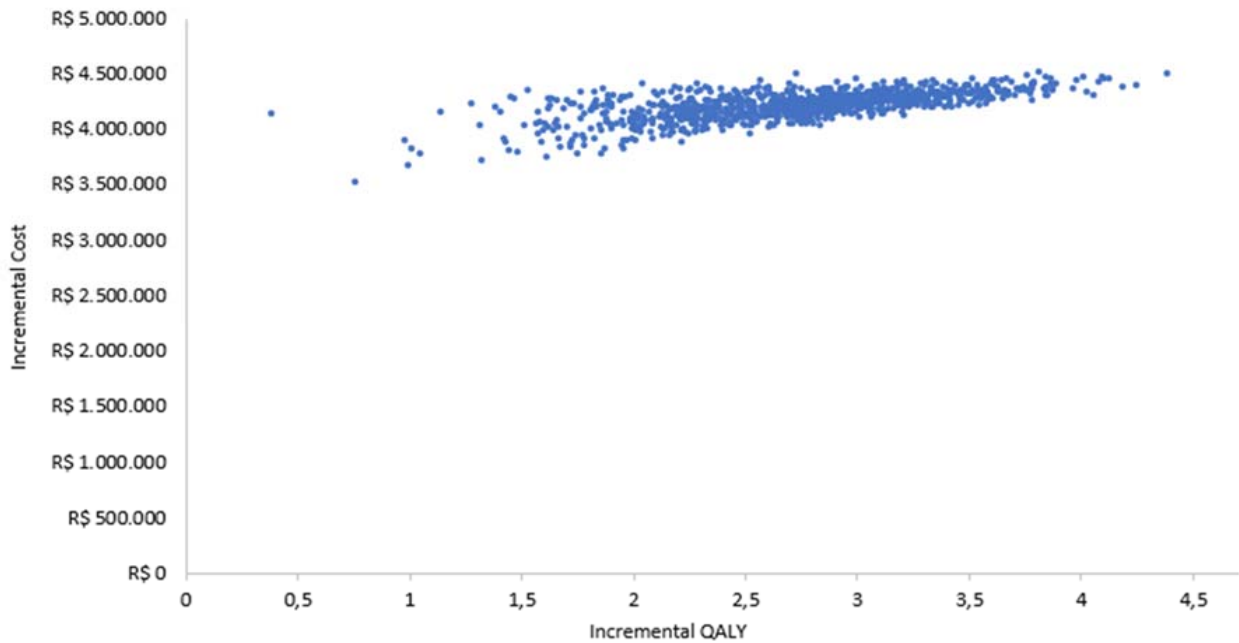


**Figura 7** - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão para a população F/F.



Fonte: Dossiê do demandante

**Figura 8** - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para tezacaftor-ivacaftor versus tratamento-padrão para a população F/RF.



Pode ser observado que quase todos os pontos resultantes desta análise permanecem no primeiro quadrante do gráfico de dispersão (diagrama de custo-efetividade), indicando que tezacaftor-ivacaftor é consistentemente mais eficaz e mais caro em comparação com o tratamento padrão isoladamente.

O demandante incluiu no dossiê várias curvas de aceitabilidade para a razão de custo-efetividade incremental, considerando-se cada uma das populações (total, F/F e F/RF), relacionadas à análise de sensibilidade (dossiê do demandante - Figuras 31 a 33), sendo que todas estas apresentam resultados semelhantes, demonstrando que a probabilidade de ser custo-efetiva se situa basicamente a partir da mesma disponibilidade para pagar.

## 7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário da incorporação de tezacaftor-ivacaftor no tratamento de pacientes com FC com idade  $\geq 12$  anos homocigotos para a mutação F508del do gene CFTR (F/F) ou heterocigotos 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 $\rightarrow$ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272-26A $\rightarrow$ G, e 3849+10kbC $\rightarrow$ T. Esta análise foi feita sob a perspectiva do SUS, utilizando um horizonte temporal de 5 anos, sendo empregado o mesmo comparador utilizado no modelo de custo-efetividade.

Para estimar a população elegível nos próximos anos, foi adotada uma abordagem epidemiológica, na qual realizou-se a multiplicação do número de nascidos vivos pela taxa de incidência de 0,0132% (1/7.576). Para determinar a prevalência de FC, foi utilizada a seguinte equação: *Prevalência = Incidência \* 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. Assim, na Tabela 17 se observa a estimativa da população com FC de 2014 a 2019.

**Tabela 17-** População incidente e prevalente com fibrose cística de 2014 a 2019 no Brasil.

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

Fonte: Dossiê do demandante

O demandante argumenta que 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 com FC se encontra, uma parte deles não terá acesso ao SUS. 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 2019, 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 a seguir.

**Tabela 18** - Pacientes com FC que fizeram uso de alfadornase e/ou pancreatina

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

**Fonte:** dados de procedimentos ambulatoriais (AP) do DATASUS de 2014 a 2019, considerando somente pacientes com CID de FC (E84.0, E84.1, E84.8, E84.9)

Entretanto, o demandante afirma 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, e que em 2014, apenas 23,78% dos pacientes com FC estavam sendo tratados no SUS (Tabela 49 no Dossiê do demandante). No entanto, essa afirmação é realizada com base no confronto de cálculo epidemiológico ( $Prevalência = Incidência * Expectativa de Vida$ ) da população estimada com FC *versus* a população efetivamente usuária de alfadornase e/ou pancreatina, registrada no DATASUS de 2014 a 2020, portanto, o raciocínio e o resultado seria o inverso, ou seja, os dados epidemiológicos com base na população incidente e prevalente, apontam para um número maior de pacientes com a doença e que em tese, não estariam usando o SUS, pelo menos cadastrados para uso de alfadornase e/ou pancreatina. Portanto, o número de potenciais usuários de tezacaftor-ivacaftor pode estar subestimado.

Apesar disso, o demandante entendeu que seria mais adequado se basear também nos dados de demanda aferida, do DATASUS, para estimar o número de pacientes com FC elegíveis à tecnologia. Assim, a partir dos dados epidemiológicos e de pacientes com FC em tratamento padrão, o demandante aplicou um filtro (não descrito) na base de dados do DATASUS. Utilizou-se como base a taxa de crescimento anual composta deste período (1,33%) para projetar o número de pacientes nos próximos anos (2021 a 2025). 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 19 mostra a projeção do número de pacientes elegíveis ao tratamento de tezacaftor-ivacaftor nos próximos anos. Toda via, ressalta-se que o adequado seria a projeção

com início em 2022 se estendendo até 2026, considerando que a proposta do demandante foi submetida em meados de 2021, portanto, caso haja a incorporação da tecnologia, indubitavelmente sua implantação ocorrerá posteriormente.

**Tabela 19** - Projeção de pacientes elegíveis ao tratamento com tezacaftor-ivacaftor com base em dados do DATASUS.

Ano	Número de pacientes	Pacientes 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

Fonte: Dossiê do demandante.

### 7.2.1 Custo de tratamento

Neste modelo de impacto orçamentário, o demandante considerou os custos anuais de aquisição de tezacaftor-ivacaftor, utilizando como premissa o uso de 13 pacotes de 56 comprimidos/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 APAC no período pelo número de pacientes ativos no mesmo período, chegando ao valor de R\$ 212.840,13 por ano. Com base na melhora da função pulmonar e a frequência das exacerbações pulmonares com o uso de tezacaftor-ivacaftor, foi presumida uma redução de custo de 61,5% conforme as melhorias apresentadas no estudo EXPAND. A Tabela 20 apresenta os custos considerados no modelo.

**Tabela 20** - Custos considerados no modelo.

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

Fonte: Dossiê do demandante

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

### 7.2.2 Participação de mercado (*market share*)

O demandante apresentou um market share, cujo 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 representado na Tabela 21, sendo assumida uma taxa de descontinuação de 13,66% para tezacaftor- ivacaftor.

**Tabela 21** - 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%

Fonte: Dossiê do demandante

### Resultados - Análise de Impacto orçamentário

Com base no número de pacientes elegíveis (DATASUS), no market share e taxa de descontinuação, definiu-se o número de pacientes em uso de tezacaftor-ivacaftor e tratamento padrão nos anos de 2021 a 2025 (Tabela 22). Importante destacar que o ano inicial deve ser o de 2022 e o final 2026, considerando-se que a apresentação do dossiê se deu já no avançado decorrer deste ano, portanto, a estimativa deve ser de 2022 a 2026.

**Tabela 22** - 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

Diante desses dados o impacto orçamentário anual, total (2021 a 2025) e incremental foram calculados e são apresentados na Tabela 23.

**Tabela 23** – Impacto orçamentário dos cenários de tratamento padrão e com incorporação de tezacaftor-ivacaftor, desconsiderando a adição de 18% relativo ao ICMS.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário (Tratamento padrão) *	Taxa de difusão	Impacto orçamentário com tezacaftor-ivacaftor **	Impacto Orçamentário Incremental com tezacaftor-ivacaftor ***
<b>2021</b>	245	R\$ 96.416.578,30	54,0%	R\$ 215.454.165,29	R\$ 119.037.586,98
<b>2022</b>	266	R\$ 97.693.619,07	58,0%	R\$ 201.805.838,06	R\$ 104.112.218,98
<b>2023</b>	288	R\$ 98.970.659,85	62,0%	R\$ 211.717.834,11	R\$ 112.747.174,27
<b>2024</b>	321	R\$ 100.460.540,75	68,0%	R\$ 225.980.253,03	R\$125.519.712,29
<b>2025</b>	335	R\$ 101.737.581,52	70,0%	R\$ 232.591.568,72	R\$ 130.853.987,20
<b>Total – 5 anos</b>	<b>1455</b>	<b>R\$ 495.278.979,49</b>	-	<b>R\$ 1.087.549.659,21</b>	<b>R\$ 592.270.679,72</b>

\* Custo de tratamento com tratamento padrão, por paciente = R\$ 340.397,93; \*\* Custo de tratamento com tezacaftor-ivacaftor, por paciente = R\$ 747.456,81; \*\*\* Custo incremental com tezacaftor-ivacaftor, por paciente = R\$ 407.058,88

Dessa forma, estima-se que a incorporação de tezacaftor-ivacaftor no SUS resultará em um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 592.270.679,72 em cinco anos (2021 a 2025), salientando que esse valor, caso não haja isenção de tributos conforme a proposta do demandante, pode sofrer um adicional que varia de 18% a 32,3%, portanto, o impacto incremental pode variar de R\$ 698.879.402,07 a R\$ 783.574.109,27 (Tabela 24).

**Tabela 24** – Impacto orçamentário dos cenários de tratamento padrão e com incorporação de tezacaftor-ivacaftor, considerando a adição de 18% relativo ao ICMS.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário (Tratamento padrão) *	Taxa de difusão	Impacto orçamentário com tezacaftor-ivacaftor **	Impacto Orçamentário Incremental com tezacaftor-ivacaftor ***
<b>2021</b>	245	R\$ 113.771.562,39	54,0%	R\$ 254.235.915,04	R\$ 140.464.352,64
<b>2022</b>	266	R\$ 115.278.470,50	58,0%	R\$ 238.130.888,91	R\$ 122.852.418,40
<b>2023</b>	288	R\$ 116.785.378,62	62,0%	R\$ 249.827.044,25	R\$ 133.041.665,64
<b>2024</b>	321	R\$ 118.543.438,09	68,0%	R\$ 266.656.698,58	R\$ 148.113.260,50
<b>2025</b>	335	R\$ 120.050.346,19	70,0%	R\$ 274.458.051,09	R\$ 154.407.704,90
<b>Total – 5 anos</b>	<b>1455</b>	<b>R\$ 584.429.195,80</b>	-	<b>R\$ 1.283.308.597,87</b>	<b>R\$ 698.879.402,07</b>

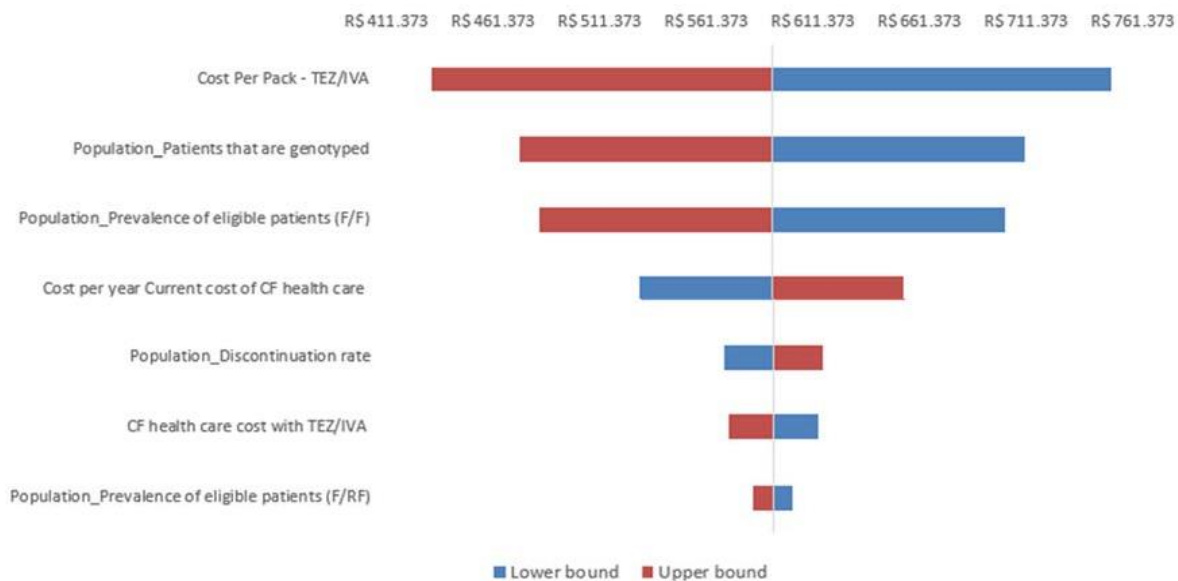
\* Custo de tratamento com tratamento padrão, por paciente = R\$ 401.669,55; \*\* Custo de tratamento com tezacaftor-ivacaftor, por paciente = R\$ 881.999,03 \*\*\* Custo incremental com tezacaftor-ivacaftor, por paciente = R\$ 480.329,47



## Análise de sensibilidade

O demandante apresentou uma análise de sensibilidade determinística, na qual todos os parâmetros foram variados, arbitrariamente, em 20% de seu valor de base. A Figura 9 mostra os parâmetros mais influentes no resultado do modelo de impacto orçamentário, tais como: custo por embalagem de tezacaftor-ivacaftor, seguido pela porcentagem de pacientes que são genotipados e a prevalência de pacientes com a mutação F/F.

**Figura 9** - Gráfico de tornado com resultados da análise de sensibilidade determinística.



Fonte: Dossiê do demandante

## 8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca sobre a recomendação de utilização do tezacaftor-ivacaftor em pacientes com 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, em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). As recomendações para a mesma situação clínica descrita pelo demandante e suas restrições, para cada agência, estão listadas abaixo:

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Inglaterra:** A avaliação por parte do NICE foi suspensa em 2018 após a empresa fabricante não submeter dados para subsidiar a recomendação da agência inglesa. Entretanto, posteriormente o sistema de saúde inglês e a Vertex™, empresa fabricante do medicamento, firmaram um acordo de acesso interino para permitir que os pacientes elegíveis (na Inglaterra) tivessem acesso ao tratamento com tezacaftor/ivacaftor. Este acordo incluiu a coleta de dados

adicionais com o objetivo de capturar dados que possam apontar as incertezas clínicas quanto às evidências relativas a esta tecnologia, visando informar uma futura avaliação de tecnologia em saúde pelo NICE em conjunto com especialistas clínicos em fibrose cística e o centro de avaliação externo do NICE. A avaliação de tecnologia de saúde conduzida pelo NICE desses medicamentos usará processo e métodos em vigor no momento, o que incluirá levar em consideração todos os aspectos relevantes decorrentes do acordo provisório de acesso <sup>27</sup>.

- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canadá:** não foi identificada recomendação da agência canadense sobre utilização de tezacaftor-ivacaftor em pacientes com FC, justificada por não haver pedido de avaliação pelo fabricante<sup>28</sup>.
- **The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) – Austrália:** a tecnologia foi avaliada e incorporada, sendo necessária a autorização para utilização do medicamento tezacaftor-ivacaftor mediante enquadramento de acordo com os critérios de tratamento: possuir 12 anos de idade ou mais; apresentar pelo menos uma mutação de função residual no gene CFTR que seja responsivo ao tezacaftor-ivacaftor; ser a única terapia moduladora do CFTR para FC; ser administrado concomitantemente com a terapia padrão para FC e apresentar doença sinopulmonar crônica ou anormalidades gastrointestinais e nutricionais estabelecidas<sup>29</sup>.
- **Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia:** não está recomendado para uso. Considerou-se que os benefícios clínicos do medicamento não justificam o custo do tratamento proposto pela empresa demandante. Além disso, a empresa não apresentou uma análise clínica e econômica suficientemente robusta para ser aceita pelo SMC <sup>30</sup>.

## 9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes homozigotos para a mutação F508del ou heterozigotos para 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. A busca foi realizada em novembro de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Cystic fibrosis | Phase 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Cystic fibrosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos para avaliação de antibioticoterapia ou tratamento de diabetes ou pancreatite relacionada com a fibrose cística. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico da fibrose cística e mutação F508del em homozigose ou heterozigose (Quadro 7).

**Quadro 7:** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com fibrose cística e mutação F508del

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para pacientes com fibrose cística e mutação F508del
Elexacaftor (em combinação com tezacaftor e ivacaftor)	Modulador de CFTR	Oral	Fase 3 (completo)	<b>ANVISA:</b> Sem registro <b>EMA:</b> 2020 <b>FDA:</b> 2019
VX-121 (em combinação com tezacaftor e deutivacaftor)	Modulador de CFTR	Oral	Fase 3 (recrutando)	<b>ANVISA/EMA/FDA:</b> Sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em novembro de 2021.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

Os ensaios clínicos analisados mostram que a perspectiva para o tratamento dessa população de pacientes é o advento de uma nova geração de moduladores de CFTR, moduladores “next generation”, a serem combinados em esquemas triplete. Nesse tipo de esquema, três moduladores de CFTR seriam utilizados em combinação, sendo que a hipótese de que resultariam em maior eficácia no tratamento da doença tem sido testada. Acredita-se que os novos agentes de combinação tripla teriam efeito aditivo aos moduladores de CFTR já estabelecidos, o que poderia aumentar a disponibilidade de CFTR na superfície epitelial<sup>31,32</sup>.

Elexacaftor é um corretor de CFTR de nova geração (next generation) produzido em comprimido de dose fixa com ivacaftor e tezacaftor. O medicamento possui registro no FDA para o tratamento de fibrose cística em pacientes com idade igual ou superior a seis anos que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR ou uma mutação no gene CFTR que seja responsiva de acordo com dados de estudos in vitro<sup>33</sup>. Na EMA, a indicação é para tratamento de fibrose cística em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR<sup>34</sup>. O medicamento não possui registro para qualquer indicação na Anvisa<sup>35</sup>. Em setembro de 2020, a tecnologia foi avaliada na agência CADTH, recebendo recomendação favorável mediante atendimento de condições específicas<sup>36</sup>. A

avaliação da tecnologia pela NICE foi suspensa devido a um acordo de quatro anos firmado com o fabricante para coleta de dados interinos sobre o medicamento <sup>37</sup>.

VX-121 é um corretor do defeito de tráfego de CFTR, produzido em combinação de dose fixa (pó para suspensão oral) com tezacaftor e deutivacaftor. Ainda não possui registro para qualquer indicação nas agências Anvisa, FDA e EMA <sup>33-35</sup>. Em 2021, recebeu do FDA designação de droga órfã para o tratamento de fibrose cística <sup>33</sup>. Está em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento de pacientes homozigotos e heterozigotos para F508del <sup>38,39</sup>.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Fibrose Cística é uma doença grave e rara, que acomete vários sistemas orgânicos com repercussão direta na qualidade de vida de pacientes e familiares, bem como reduz significativamente a sobrevida dos portadores da enfermidade. Os estudos avaliados (2 ECR) apresentaram evidências de moderada qualidade em todos os desfechos avaliados: qualidade de vida relacionada à doença, percentual previsto de melhora no Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (ppVEF1), taxa de exacerbações pulmonares, ganho no Índice de Massa Corporal (IMC) e concentração de cloreto no suor, sendo observadas respostas significativamente superiores com o uso da associação tezacaftor-ivacaftor em relação a placebo ou ivacaftor isoladamente, em todos os desfechos à exceção no ganho de IMC.

A análise de custo-efetividade realizada demonstrou uma RCEI de R\$ 1.549.120,03/AV ganho e de R\$ 1.580.752,23/QALY adicional, variando a depender dos parâmetros considerados. Já o impacto orçamentário incremental com a incorporação da referida tecnologia no SUS, foi estimado em R\$ 592.270.679,72, no acumulado de cinco anos. Salienta-se que esse valor pode sofrer um adicional que varia de 18% a 32,3%, portanto, o impacto incremental pode variar entre R\$ 698.879.402,07 e R\$ 783.574.109,27 em cinco anos, caso não haja a isenção de tributos.

## 11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/08/2021 a 27/08/2021. Quatro pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A paciente inicia seu relato afirmando não ter qualquer tipo de vínculo com a indústria e enfatiza como, convivendo com uma doença que não tem cura, o medicamento Symdeko® (nome comercial do medicamento tezacaftor-ivacaftor) mudou sua vida. A paciente, de 40 anos de idade, lembra que chegar a essa idade é algo pouco frequente para pessoas com FC, pois, em geral, as pessoas com essa doença sobrevivem por aproximadamente vinte anos. Ela conta que sempre trabalhou e estudou, mas com a progressão da doença começou a ficar muito cansada e “não ter mais vitalidade”

(sic). Traz ainda que não conseguia dormir e, para isso, precisava ficar praticamente sentada na cama devido à sua dificuldade para respirar. Além disso, acordava durante a noite com falta de ar por causa do excesso de muco, tossindo a ponto de vomitar. Por isso, ela já acordava muito cansada e indisposta, não conseguindo dar conta de suas atividades de trabalho. Ela também cursava faculdade à noite, o que mostra que tinha uma vida ativa que ela perdeu devido à sua condição de saúde. Além disso, ela se engasgava com a secreção ao falar com as pessoas e chegava mesmo a evitar rir para não ter mais episódios de tosse. Na mesma linha, conta que não conseguiu realizar seus sonhos, como o de ser mãe.

Ela informa que fazia uso de nebulização com tobramicina e alfadornase e isso ajudava. No entanto, ela chegava a fazer cinco nebulizações por dia e em cada uma delas eliminava cerca de 190 mL (medida de um copo americano) de secreção. Com o tempo, ela percebeu que durante o dia, quando expelia o muco, ela melhorava à noite. No entanto, no dia seguinte não havia melhora e o acúmulo de secreção se repetia dia após dia.

Essa situação mudou quando ela teve acesso ao Symdeko®. Ela recebe periodicamente três caixas do medicamento, por via judicial. Atualmente, está na nona caixa. A paciente afirma que, com dez dias de uso dessa medicação, ela se levantou à noite com uma força que lhe surpreendeu. Ela se emociona ao falar que “não sabia o que era respirar” (sic) e que ali ela descobriu, pois até aquele momento apenas conseguia inspirar o ar e expectorar o muco. Com o uso do medicamento, conseguiu efetivamente respirar e passou a se sentir forte, com vontade de voltar a trabalhar e pensa em fazer um tratamento para engravidar. Ela fala que, a partir de agora, está vivendo e não apenas sobrevivendo.

Fez uso regular das primeiras três caixas e, com isso, conseguiu fazer atividades físicas, brincar com seus animais de estimação e até mesmo subir grandes lances de escadas. Quando faz isso, sente apenas o cansaço corporal, mas consegue manter a respiração. Também passou a fazer apenas uma nebulização por dia e reduziu o uso de enzimas pancreáticas devido às manifestações intestinais da doença, que também se regularizaram com o advento do Symdeko®. Todavia, houve um atraso de 45 dias para o recebimento da nova remessa, o que fez com que todos os seus sintomas retornassem. Por causa disso, teve de voltar a usar as medicações e fazer mais nebulizações.

Ela também coloca que teve Covid-19, mas sentiu apenas moleza no corpo e enjoo, não tendo nenhum tipo de alteração no nariz ou na garganta. Antes da medicação, ela tinha muito medo de ser infectada por esse vírus, pois achou que seria internada, entubada e poderia ficar com sequelas, como ocorreu com amigos seus que têm fibrose cística e tiveram Covid-19. Diante disso, ela afirma que o medicamento que usa foi “uma cura” (sic).

A paciente finaliza o relato ressaltando que respira e tem uma vida, destacando a importância de disponibilizar esse medicamento aos pacientes de FC, para que essas pessoas possam, como ela, ter uma vida e realizar seus sonhos. Ela contrapõe sua situação à do representante suplente, que não faz uso dessa medicação e que usa um respirador e está na fila de transplante. Nesse sentido, argumenta que, se ele tivesse acesso a esse tratamento, possivelmente não estaria na situação em que se encontra. Por fim, afirma que respirar é vida e que os pacientes com FC têm esse direito.

A seguir, foi questionada pelo Plenário a respeito dos efeitos adversos do medicamento e a paciente relata não ter sentido nenhum. É perguntado ainda se ela voltou a trabalhar e ela diz que já preparou seu currículo e que se sentiu segura de visitar seu pai no hospital, que estava com câncer durante a pandemia. Segundo ela, isso só foi possível por estar utilizando o medicamento em questão. Reforça ainda como se sente forte com ele. O Plenário também questiona se a paciente conhece outras pessoas com FC que usam essa medicação; se sim, quantos são e se essas pessoas percebem resultados semelhantes aos que ela relata. A paciente responde que sabe de uma pessoa que usa, com quem ainda não teve contato, e que saiu da fila de transplante depois de usar o medicamento. Coloca, então, que essas pessoas, tal como ela, estão bem e começando a viver.

Perguntou-se ainda se antes do Symdeko® ela havia feito uso do ivacaftor isoladamente. A paciente responde que não usou e que fazia uso de tobramicina, duas vezes ao dia, pois chegou a ser infectada por quatro bactérias ao mesmo tempo e até por bactérias encontradas em ambientes hospitalares de cuidado intensivo. Traz também que usou solução salina hipertônica e alfadornase para diluição das secreções. Ela declara que o processo de recuperação dessas infecções foi muito difícil e que, com o Symdeko®, seu organismo ficou muito mais forte e resistente. Traz ainda que, como todas as pessoas com FC, faz exames periódicos de cultura de escarro e que conseguia encher o pote de coleta da amostra rapidamente, visto que produzia secreção em grande quantidade de forma constante. De todo modo, depois de um mês de uso do medicamento, ela não conseguiu expelir o escarro imediatamente, de maneira que precisou juntar “aos poucos” o conteúdo para preencher o pote. A seguir, foi perguntado há quanto tempo a paciente faz uso do medicamento. Ela responde que faz uso há nove meses e que está na última caixa, muito embora tenha havido atrasos no recebimento nesse intervalo, e que aguarda com ansiedade o recebimento da nova leva.

## **12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de tezacaftor-ivacaftor 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, foi considerada que há fragilidade na evidência científica apresentada e elevado impacto orçamentário.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



### 13 REFERÊNCIAS

1. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014;13Suppl 1:S3-22.
2. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018. Disponível em: [http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2018.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf)
3. <https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/Types-of-CFTR-Mutations/>. Acesso em 06/10/2021.
4. Cystic Fibrosis Mutation Database (online). [www.genet.sickkids.on.ca/cftr/](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/). Acesso: 06/10/2021.
5. Hamosh A, Fitzsimmons SC, Macek MJR, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr.* 1998;132(2):255-9.
6. RASKIN S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15-22.
7. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2017. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Registro2017.pdf>.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística-Manifestações Pulmonares. Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 8, de 15 de agosto de 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
9. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
10. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35-49.
11. Colin AA, Wohl ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 1994;15(5):192-200.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cystic fibrosis: diagnosis and management. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/NG78](http://www.nice.org.uk/guidance/NG78).
13. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Tratamento da fibrose cística. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=6&id=42>. Acesso em 11 out 2021.
14. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Associação Brasileira de Nutrologia. Projeto Diretrizes. Terapia nutricional na fibrose cística. [s.l: s.n.].
15. Denton M, Wilcox MH. Antimicrobial treatment of pulmonary colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:468-474.

16. Govan JRW, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev.* 1996; 60:539-574.
17. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-S42.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. Relatório de Recomendação da CONITEC nº 217, novembro de 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
19. Conitec. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde [Internet]. Protocolos e diretrizes em elaboração/atualização em 2021. Available from: <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>. Acesso em 11 out 2021.
20. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231\\_Relatorio\\_581\\_Ivacaftor\\_Fibrose-Cistica.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf). Acesso em 11 out 2021.
21. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Symdeko. Bula profissional. 2020.
22. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013-2023. doi:10.1056/NEJMoa1709846
23. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2024-2035. doi:10.1056/NEJMoa1709847
24. Gopalakrishna G, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *Journal of clinical epidemiology.* 2014;67(7):760-768.
25. 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/>
26. 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.
27. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>. Acesso em 18 out 2021.
28. <https://cadth.ca/tezacaftorivacaftor>. Acesso em 14 out 2021.
29. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11833T-11834W-11854X-11863J>. Acesso em 14 out 2021.
30. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezacaftor-ivacaftor-symkevi-full-smc2183/>. Acesso em 14 out 2021.

31. Chaudary N. Triplet CFTR modulators: future prospects for treatment of cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2375–83.

32. Ghelani DP, Schneider-Futschik EK. Emerging Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators as New Drugs for Cystic Fibrosis: A Portrait of in Vitro Pharmacology and Clinical Translation. *ACS Pharmacology & Translational Science.* 2020;3(1):4–10.

33. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em novembro de 2021. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

34. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em novembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

35. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em novembro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

36. Página Inicial do CADTH [Internet]. Acessado em novembro de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.

37. Página Inicial do CADTH [Internet]. Acessado em novembro de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.

38. Página Inicial do NICE [Internet]. Acessado em novembro de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.

39. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em novembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

## 14 ANEXOS

### Anexo 1 - Estratégias de busca utilizadas pelo demandante.

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

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

