

Lumacaftor/Ivacaftor para tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais e que são homozigotos para a mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).

2020 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

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 população¹.

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 no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	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.

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

TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	15
Tabela 2. Características dos pacientes simulados dos ensaios clínicos TRAFFIC e TRANSPORT ⁶	288
Tabela 3. Resumo das taxas de declínio de ppFEV1, por idade e tratamento, assumidas no modelo.	29
Tabela 4. Taxa anual de descontinuação (por pessoa-ano).	300
Tabela 5. Taxa anual de incidência de efeitos adversos.	311
Tabela 6. Parâmetros e erro-padrão estimados para a equação de utilidade.	311
Tabela 7. Utilidades Pós-Transplante.	32
Tabela 8. Custo de tratamento de evento adverso.....	33
Tabela 9. Lumacaftor/ivacaftor+ tratamento padrão vs. tratamento padrão - Resultados em Saúde no Caso Base...	333
Tabela 10. Epidemiologia para fibrose cística.....	36
Tabela 11. Impacto orçamentário do cenário proposto (R\$).	377

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	12
Quadro 2. Incidência de reações adversas ao medicamento em $\geq 5\%$ de pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor.	14
Quadro 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	14
Quadro 4. Publicações incluídas na revisão da literatura pelo demandante após avaliação do texto completo.	15
Quadro 5. Níveis de evidência científica segundo a classificação de Oxford Center for Evidence-based Medicine.	16
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.....	18
Quadro 7. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	26
Quadro 8. Razão de custo-efetividade incremental do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	344

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	17
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	19
Figura 3. Estrutura do modelo de microssimulação.	288
Figura 4. Resultados gráficos de sobrevivência da coorte.	333
Figura 5. Plano de custo-efetividade de Lumacaftor/ivacaftor.....	35
Figura 6. Pacientes elegíveis para corretores de CFTR.....	37

Sumário

TABELAS	1
QUADROS.....	1
FIGURAS	1
1. APRESENTAÇÃO	6
2. CONFLITOS DE INTERESSE	6
3. RESUMO EXECUTIVO.....	7
4. INTRODUÇÃO.....	9
Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	9
Tratamento recomendado	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	12
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	15
Evidências apresentadas pelo demandante	15
Avaliação das evidências.....	17
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	25
Avaliação econômica	25
Impacto orçamentário	35
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	38
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	38
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	41
12. REFERÊNCIAS	40
ANEXO.....	43
Anexo 1 - Estratégias de busca utilizadas pelo demandante	43
Anexo 2 – Classificação da qualidade da evidência.	46
Anexo 3 – Fichas de avaliação crítica dos estudos analisados	47
Anexo 4 – Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE. Elaboração própria.	50

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 17 de dezembro de 2019, por Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Lumacaftor/Ivacaftor para tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del, visando a avaliar sua incorporação no SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Indicação: Tratamento de pacientes com fibrose cística com idade ≥ 6 anos que são homocigotos para a mutação F508del no gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

Demandante: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Contexto: A fibrose cística (FC) é uma doença de herança autossômica recessiva que se manifesta principalmente na infância, sendo considerada uma das doenças genéticas letais mais comuns na população caucasiana, com prevalência de 1/3.000 nascidos vivos. No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida, contudo sugere-se uma incidência variável em torno de 1:7.000. A FC é causada por uma mutação no gene CFTR. O funcionamento deficiente ou ausente do CFTR ocasiona maior fluxo de sódio e água para dentro das células e consequente desidratação e aumento da viscosidade das secreções mucosas, favorecendo a obstrução das vias respiratórias, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos e vias biliares. O sintoma respiratório mais frequente é a 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, dispnéia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, os medicamentos disponíveis no SUS são as enzimas pancreáticas, a alfadornase e a tobramicina.

Pergunta: Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) é eficaz, seguro e econômico no tratamento de pacientes de idade ≥ 6 anos com FC e homocigotos para a mutação F508del quando comparado ao tratamento vigente?

Evidências científicas: Busca sistemática na literatura identificou seis estudos relevantes, sendo ensaios clínicos considerados como de moderada qualidade de evidência. Os desfechos avaliados foram variação na concentração de cloreto no suor; variação absoluta no índice de massa corporal (IMC); função pulmonar (ppFEV1); eventos adversos e Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ). Lumacaftor/ivacaftor comparado a placebo apresentou melhora significativa na concentração de cloreto de sódio no suor em relação a linha de base (-24,8 mmol/L [IC 95%: -29,1 a -20,5]; $p < 0,0001$)⁴. Foi evidenciado aumento no IMC em relação à linha de base em ambos os grupos (lumacaftor/ivacaftor versus placebo) até a semana 24 de tratamento, porém a diferença entre os tratamentos não foi significativa: 0,1 (IC 95%: -0,1 a 0,3); $p = 0,25225$. Para ppFEV1, o grupo lumacaftor/ivacaftor uma vez ao dia apresentou melhora significativa (diferença em comparação com o grupo placebo: +5,6%, $p = 0,013$)¹. No estudo de Wainwright et al (2015) a diferença entre lumacaftor/ivacaftor versus placebo em relação à mudança relativa média para este desfecho foi considerada significativa e variou de 4,3 a 6,7% ($P < 0,001$). Houve uma redução de 42% na taxa anual de declínio da função pulmonar (grupo lumacaftor/ivacaftor redução de -1,33% pontos percentuais de ppVEF1 ao ano [IC 95%: -1,80 a -0,85] e grupo placebo redução de -2,29% pontos percentuais de ppVEF1 ao ano [IC 95%: -2,56 a -2,03]; $p < 0,001$). Lumacaftor/ivacaftor apresentou menor taxa de eventos adversos quando comparado ao placebo (17,3 a 22,8% versus 28,6%) e razão de taxa de exacerbação pulmonar que variou de 0,57 a 0,72 ($p < 0,001$ a $p = 0,05$). A qualidade da evidência dos desfechos avaliados seguiu a metodologia GRADE, sendo considerada moderada devido ao risco de viés. A adição de lumacaftor/ivacaftor foi associada a um aumento nos anos de vida (2,91; IC 95%: 2,55 a 3,56), QALYs (2,42; IC 95%: 2,10 a 2,98) e um custo incremental por toda a vida (US\$ 2.632.249; IC 95%: US\$ 1.094.846 a US\$ 3.628.261).

Avaliação econômica: Para a análise de custo-efetividade de lumacaftor/ivacaftor versus tratamento padrão utilizou-se um modelo de microssimulação. Como resultado, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 2.258.270/QALY. Nas análises de sensibilidade para diferentes cenários em termos de desfechos e custos, o lumacaftor/ivacaftor tem probabilidade maior que 50% de ter uma boa relação custo-benefício em limites de disposição a pagar acima de aproximadamente R\$ 2.233.000,00.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário incremental (IO) acumulado em 5 anos foi de R\$ 1.609.445.240. Para avaliar a variabilidade em outros cenários, foram avaliados dois outros cenários de disseminação tecnológica, tanto com a variação no valor inicial quanto com a velocidade da disseminação tecnológica tendo como resultado um IO incremental em 5 anos de R\$ 2.551.884.271,00 (cenário otimista – velocidade de disseminação muito rápida) e R\$ 917.952.683,00 (cenário pessimista – velocidade de disseminação lenta). Foram consideradas como limitações a incerteza de como ocorrerá a substituição terapêutica no sistema e a velocidade dessa substituição, além do fato de que a análise de sensibilidade se restringiu à velocidade de disseminação tecnológica.

Experiência Internacional: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*: não recomenda, dentro de sua autorização de comercialização, para o tratamento de FC em pessoas de 12 anos ou mais que sejam homozigotas para a mutação F508del no gene *CFTR*. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*: recomenda que lumacaftor/ivacaftor não seja reembolsado para tratamento de FC em pacientes com idade igual ou superior a seis anos homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*. *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*: recomenda para o tratamento de pacientes com FC ≥ 2 anos e homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR* e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*: não recomendado para uso.

Considerações finais: A evidência disponível sobre eficácia e segurança do lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del é baseada em estudos clínicos randomizados com moderada qualidade da evidência. Não há dados em relação à melhora de sobrevida ou taxa de hospitalizações. Mesmo os dados de qualidade de vida são muito escassos, e o que foi apresentado foi considerado pouco relevante. Os desfechos analisados pelos estudos são desfechos principais e intermediários. Lumacaftor/Ivacaftor tem sido associado a melhorias modestas nos níveis de cloreto no suor, na função pulmonar e na prevenção significativa de exacerbações respiratórias. A análise de custo-efetividade (ACE) realizada foi adequada e criteriosamente desenvolvida, utilizando o modelo de microsimulação, com adequadas análises de sensibilidade univariada e probabilística. A RCEI apresentada foi, entretanto, extremamente alta, de R\$ 2.258.270/QALY. A tecnologia apresentaria 50% de probabilidade de ser considerada custo-efetiva apenas em um cenário de limiar de disposição a pagar de R\$ 2.233.000,00. O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de R\$ 1.609.445.240,00. Para avaliar a variabilidade em outros cenários, foram avaliados dois outros cenários de disseminação tecnológica, tanto com a variação no valor inicial quanto com a velocidade da disseminação tecnológica, tendo como resultado um impacto orçamentário incremental em 5 anos de R\$ 2.551.884.271,00 (cenário otimista) e R\$ 917.952.683,00 (cenário pessimista). Foram consideradas como limitações a incerteza sobre como ocorrerá a substituição terapêutica no sistema e a velocidade dessa substituição, e a realização de uma análise de sensibilidade restrita apenas à velocidade de disseminação tecnológica.

Recomendação Preliminar: No dia 09 de julho de 2020, em sua 88ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a não incorporação do lumacaftor/ivacaftor para tratamento da fibrose cística com idade ≥ 6 anos que são homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Além do custo elevado do medicamento, acarretando uma razão de custo-efetividade extremamente alta considerou-se, também a necessidade de um exame de genotipagem específico. Foram consideradas ainda as seguintes questões: avaliação de resultados intermédios; pouco tempo de seguimento o que gera incertezas sobre a manutenção do efeito em longo prazo; ausência de critérios de interrupção do medicamento.

4. INTRODUÇÃO

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 *CFTR*, que gera um desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células que produzem as secreções do corpo, como muco e suor (glândulas exócrinas)⁸. Isso leva a infecções pulmonares e, eventualmente, insuficiência respiratória, má digestão e problemas no sistema reprodutivo⁹.

O sistema de classificação mais recente agrupa mutações pelos problemas que causam na produção da proteína *CFTR*: 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 2000 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)^{10,11}. No Brasil, a mutação F508del é encontrada em cerca de 50,4% dos pacientes com pelo menos um alelo e quase 25,1% com mutações em dois alelos (homozigotos)^{2,9}.

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 étnicos¹². 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. Na União Européia, 1 em cada 2.000 a 3.000 nascidos vivos são afetados e nos EUA esta 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 1:7.000¹³. Segundo o último Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2017)⁸, a sobrevida mediana estima-se 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.

A doença afeta os pulmões, pâncreas, fígado e intestino, podendo ter um impacto significativo na expectativa e na qualidade de vida. A idade média atual dos que morreram é de 28 anos e a sobrevida média prevista é de 45,1 anos¹⁴.

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são manifestações clássicas de FC, 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. A presença dessa condição exige 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, malestar, 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. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos, podendo ser a primeira manifestação da doença¹⁵⁻¹⁷.

No sistema reprodutor, observam-se puberdade tardia, infertilidade em até 95% dos homens (azoospermia obstrutiva) e diminuição da fertilidade em mulheres¹⁸.

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 alelos¹⁵.

O teste de cloreto no suor é considerado padrão ouro para o diagnóstico de FC. 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 de FC, 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)^{10,11,15}.

O estudo genético inclui a pesquisa de mutações da FC, 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^{10,14,15}.

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 genético¹⁵.

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 a presença de *Pseudomonas* orientam a escolha da tobramicina como tratamento antimicrobiano^{14,15}.

Tratamento recomendado

O tratamento da FC é limitado a terapias sintomáticas para fornecer suporte nutricional, melhorar o *clearance* das vias aéreas e tratar manifestações clínicas da doença, como infecções pulmonares. Desta forma, os pacientes recebem tratamentos que têm como objetivo apenas controlar os sintomas, mas não tratam o defeito na proteína que causa a doença, a *CFTR*¹⁵.

Entre os medicamentos utilizados para o tratamento da FC estão medicamentos inalatórios (broncodilatadores, antibióticos em pó ou solução, mucolíticos como a alfadornase e soluções salinas); medicamentos de uso oral (antibióticos, anti-inflamatórios, enzimas pancreáticas, suplementos nutricionais, medicamentos para diminuir a acidez

do estômago e para aumentar a fluidez da bile no fígado), além de tratamentos com antibióticos intravenosos durante internações¹⁹.

O PCDT do Ministério da Saúde (2017) inclui o medicamento alfadornase, uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que 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 vida¹⁵. É recomendada a partir de 6 anos de idade em pacientes com doença pulmonar desde seus estágios iniciais. A dose recomendada é de 2,5 mg, uma vez ao dia²⁰.

Para pacientes com evidência clínica de insuficiência pancreática, o tratamento com enzimas pancreáticas é recomendado e está associado a um aumento da absorção de gordura e demais nutrientes, resultando na redução da frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal em pacientes acometidos da doença²¹. 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 ponderal¹⁵.

A infecção endobrônquica por *Pseudomonas aeruginosa* é uma característica da 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^{22,23}. O uso de antibióticos por via inalatória 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. A tobramicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, sendo eficaz no tratamento das infecções por germes gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*¹⁵. Está disponível no SUS e pertencente ao elenco de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Pelo PCDT, para o uso de tobramicina serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC acima de 6 anos de idade nas seguintes situações:

- 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^{24,25};
- infecção pulmonar crônica (colonização) por *Pseudomonas aeruginosa*. Em caso de falha da erradicação do microrganismo, a infecção é considerada crônica e o tratamento em longo prazo com tobramicina inalatória deve ser iniciado^{24,25}.

O PCDT atual não faz menção ao uso de fármacos direcionados para a proteína *CFTR*.

Lumacaftor/ivacaftor é utilizado em pacientes que possuem a mutação genética F508del. Esta mutação afeta o gene que codifica a proteína chamada regulador de condutância transmembranar da FC (*CFTR* - *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), envolvida na regulação da produção de muco e sucos digestivos.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O medicamento lumacaftor/ivacaftor está indicado para o tratamento de pacientes com FC com idade ≥ 6 anos que são homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*^{26,27}.

A proteína *CFTR* é um canal de cloreto presente na superfície das células epiteliais em múltiplos órgãos. A mutação F508del resulta em desdobramento de proteínas, causando um defeito no processamento e no tráfego celular que tem como alvo a proteína para degradação e, portanto, reduz a quantidade de *CFTR* na superfície celular. A pequena quantidade de F508del-*CFTR* que atinge a superfície celular é menos estável e tem baixa probabilidade de canal aberto (atividade de fechamento defeituosa) em comparação com a proteína *CFTR* do tipo selvagem. Lumacaftor melhora a estabilidade conformacional do F508del-*CFTR*, resultando em maior processamento e tráfego de proteínas maduras para a superfície celular. Desta forma, lumacaftor consegue que um maior número de proteínas alcance a superfície celular, corrigindo as anormalidades resultantes das mutações de classe II e VI. Ivacaftor é um potenciador de *CFTR* que facilita o transporte aumentado de cloreto, potencializando a probabilidade de abertura de canal (ou bloqueio) da proteína *CFTR* na superfície da célula e então, melhora a atividade da proteína aumentando a probabilidade de abertura do canal iônico de cloreto, contornando os defeitos provocados pelas mutações da classe III. Assim, os mecanismos do ivacaftor e do lumacaftor complementam-se e o efeito combinado produz um aumento da quantidade e da função de F508del-*CFTR* na superfície celular, resultando no aumento do transporte de íons cloreto^{26,27}. As características do medicamento estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lumacaftor, Ivacaftor
Nome comercial	Orkambi®
Apresentação	comprimido, sendo Orkambi® 100/125 mg: 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor. Orkambi® 200/125 mg: 200 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor
Detentor do registro	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda
Fabricante	Aesica Queenborough Ltd. Queenborough, Reino Unido ou Vertex Pharmaceuticals Inc. Boston, EUA
Indicação aprovada na Anvisa	Lumacaftor/ivacaftor está indicado para o tratamento de FC em pacientes com idade ≥ 6 anos e que são homozigotos para a mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da FC chamado <i>CFTR</i> .

Indicação proposta	Tratamento de pacientes com FC com idade ≥ 6 anos que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR									
Posologia e Forma de Administração	<p>Se o genótipo do paciente for desconhecido, um método de genotipagem exato e validado deve ser realizado para confirmar a presença da mutação F508del nos dois alelos do gene CFTR</p> <p>Dose recomendada de Orkambi® em pacientes com 6 anos de idade ou mais.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Idade</th> <th>Dose</th> <th>Dose diária total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 a 11 anos</td> <td>Dois comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas</td> <td>400 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor</td> </tr> <tr> <td>12 anos ou mais</td> <td>Dois comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas</td> <td>800 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor</td> </tr> </tbody> </table> <p>Trata-se de um medicamento para uso oral em que os pacientes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros, não devendo mastigar, quebrar ou dissolver. Não deve ser partido, aberto ou mastigado. Uma refeição ou lanche contendo gordura deve ser consumida imediatamente antes ou imediatamente após a administração. Exemplos de refeições ou lanches que contêm gordura são aqueles preparados com manteiga ou óleos, ou aqueles contendo ovos, queijos, nozes, leite integral ou carnes.</p>	Idade	Dose	Dose diária total	6 a 11 anos	Dois comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	400 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor	12 anos ou mais	Dois comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	800 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor
Idade	Dose	Dose diária total								
6 a 11 anos	Dois comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	400 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor								
12 anos ou mais	Dois comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	800 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor								
Patente	O produto possui Processo nº 908749198 com data de depósito em 12/12/2014, data da concessão do registro em 23/05/2017 com vigência até 23/05/2027. https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&CodPedido=3134950									

Fonte: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda, 2019.

Contraindicações: Lumacaftor/ivacaftor está contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções: Foram relatados agravamentos da função hepática, incluindo encefalopatia hepática, em pacientes com doença hepática avançada. O uso de lumacaftor/ivacaftor deve ser realizado com precaução em pacientes com doença hepática avançada e somente se os benefícios forem superiores aos riscos. Se lumacaftor/ivacaftor for utilizado nesses pacientes, estes devem ser cuidadosamente monitorados após o início do tratamento, e a dose deve ser reduzida. Eventos respiratórios (por exemplo, desconforto no peito, dispneia e respiração anormal) foram mais comumente observados em pacientes durante o início do tratamento. Esses eventos levaram à descontinuação do medicamento e podem ser graves, particularmente em pacientes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) previsto em porcentagem (ppVEF1) < 40 , em que se recomenda o monitoramento adicional durante o início do tratamento. Lumacaftor/ivacaftor não foi estudado em pacientes com FC que foram submetidos a transplantes de órgãos. Portanto, o uso em pacientes transplantados não é recomendado. Categoria de risco na Gravidez B.

Eventos adversos: o Quadro 2 apresenta as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor com a seguinte classificação de frequência: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); e desconhecida.

Quadro 2. Incidência de reações adversas ao medicamento em ≥ 5% de pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor.

Reação adversa	Frequência
Dispneia	Muito comum
Diarreia	Muito comum
Náusea	Muito comum
Respiração anormal	Comum
Dor orofaríngea	Comum
Infecção do trato respiratório superior	Comum
Rinite	Comum
Flatulência	Comum
Erupção cutânea	Comum
Rinorreia	Comum
Vômito	Comum

Fonte: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda, 2019.

O preço proposto para incorporação está descrito no Quadro 3.

Quadro 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	[Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica] ² [(PMVG/PF)] **	Preço praticado em compras públicas***
Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) 100/125 mg Cada embalagem contém 112 comprimidos revestidos	R\$ 46.516,30 (caixa com 112 comprimidos) R\$ 606.367,20 (total por paciente-ano, 04 cápsulas ao dia)	R\$ 46.557,08 / R\$58.261,90 (caixa com 112 comprimidos)	R\$ 48.142,08 (caixa com 112 comprimidos)
Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) 200/125 mg Cada embalagem contém 112 comprimidos revestidos	R\$ 46.516,30 (caixa com 112 comprimidos) R\$ 606.367,20 (total por paciente-ano, 04 cápsulas ao dia)	R\$ 46.717,22 / R\$58.462,29 (caixa com 112 comprimidos)	R\$ 39.745,44 (caixa com 112 comprimidos)

*Preço apresentado pelo demandante.

**ICMS 18%. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, acesso em 16/02/2020. <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

*** Média ponderada (valor unitário do comprimido). Conforme banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS (Base SIASG Compras Federais), acesso em 16/02/2020. <http://bps.saude.gov.br/>

² O preço utilizado para medicamentos sobre os quais incide o CAP é o PMVG, caso contrário, utiliza-se o preço fábrica (PF). Para verificar qual o preço CMED deve ser utilizado, consultar na tabela CMED, o CONFAZ 87, para avaliar se há isenção ou não de ICMS. Se houver isenção de ICMS escolher ICMS 0%, caso contrário, utilizar ICMS 18%.]

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com FC com idade ≥ 6 anos que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes de idade ≥ 6 anos com FC homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR.
Intervenção (tecnologia)	Lumacaftor/ivacaftor
Comparação	Tratamento sintomático
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: variação na concentração de cloreto no suor; variação absoluta no índice de massa corporal (IMC); função pulmonar (ppFEV1); segurança; qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais. Estudos de custo da doença, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e impacto orçamentário

Pergunta: O uso de lumacaftor/ivacaftor é eficaz, seguro e econômico no tratamento de pacientes de idade ≥ 6 anos com FC e homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR quando comparado ao tratamento vigente?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* (Anexo 1), o demandante selecionou sete referências (Quadro 4). Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas; estudos envolvendo pacientes ≥ 6 anos homocigotos para a mutação F508del, que utilizassem lumacaftor/ivacaftor para o tratamento da FC.

Quadro 4. Publicações incluídas na revisão da literatura pelo demandante após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
ENSAIOS CLÍNICOS			
Boyle <i>et al.</i>	<i>Lancet Respir Medicine</i>	2014	(BOYLE <i>et al.</i> , 2014)
Wainwright <i>et al.</i>	<i>N Engl J Med</i>	2015	(WAINWRIGHT <i>et al.</i> , 2015)
Elborn <i>et al.</i>	<i>Lancet Respir Med</i>	2016	(ELBORN <i>et al.</i> , 2016)

Konstan et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2016	(KONSTAN et al., 2017)
Milla et al.	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	2017	(MILLA et al., 2017a)
Ratjen et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2017	(RATJEN et al., 2017)
ESTUDOS OBSERVACIONAIS			
Jennings et al.	<i>Ann Am Thorac Soc</i>	2017	(JENNINGS et al., 2017)

Fonte: Dossiê do demandante.

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos *MeSH* foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Foi realizada avaliação da qualidade da evidência por desfecho, identificando-se principalmente potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo, sendo considerada moderada para todos os desfechos analisados (Anexo 2).

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada pelo demandante seguindo-se as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, utilizando os checklists elaborados pelo grupo SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Anexo 3). Além disso, o nível de evidência foi avaliado conforme a Classificação de Nível de Evidência *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Quadro 5).

Quadro 5. Níveis de evidência científica segundo a classificação de Oxford Center for Evidence-based Medicine.

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
C	3B	Estudo de caso-controle
	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

Fonte: Dossiê do demandante.

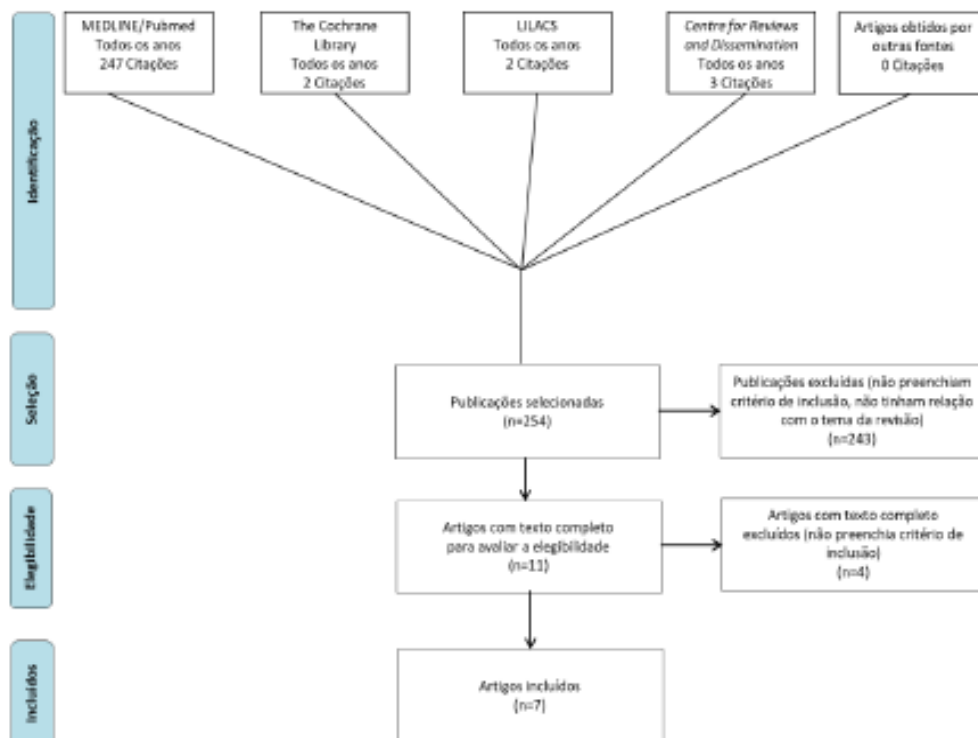
Avaliação das evidências

O demandante relata uma busca por evidências nas bases de dados Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). De modo geral, a busca por evidências foi considerada adequada considerando-se PICO, estratégia de busca, bases de dados, critérios de elegibilidade, seleção dos estudos, avaliação do risco de viés e estudos incluídos.

Foram buscados também estudos observacionais por meio de estratégia de busca sistematizada, além dos ensaios clínicos randomizados considerados fontes principais para informações de eficácia e de segurança.

A busca de evidências para eficácia e segurança do dossiê do demandante foi considerada adequada e de boa qualidade. Após a realização da estratégia de busca e utilizando as buscas nas bases de dados 254 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 11 citações para leitura na íntegra. Destas, sete citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: Elaboração própria.

O estudo de Elborn et al., (2016)² foi excluído, os autores elaboraram uma análise combinada dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT já incluídos por meio do estudo de Wainwright et al., (2015)⁶ cujo objetivo foi de avaliar a eficácia e

segurança de lumacaftor/ivacaftor na mesma população descrita anteriormente, especificada por categorias de função pulmonar (incluindo aqueles com disfunção pulmonar grave). O estudo de Jennings et al., (2017)⁷, estudo observacional, não foi considerado por não haver grupo controle.

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que avaliaram os seguintes desfechos: concentração de cloreto no suor; variação absoluta no índice de massa corporal (IMC); VEF1; segurança (incluindo-se exacerbações pulmonares); e *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ). Uma das principais medidas adotadas como desfecho para monitorar a função pulmonar da FC é o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), que mede o volume de ar expirado soprado no primeiro segundo durante uma expiração rápida. É reconhecido como uma medida objetiva de limitação ao fluxo aéreo que permite detectar ambos o alívio com tratamento e a piora anual induzida pela doença^{9,10}.

Os motivos de exclusão dos estudos encontram-se no Quadro 6 a seguir.

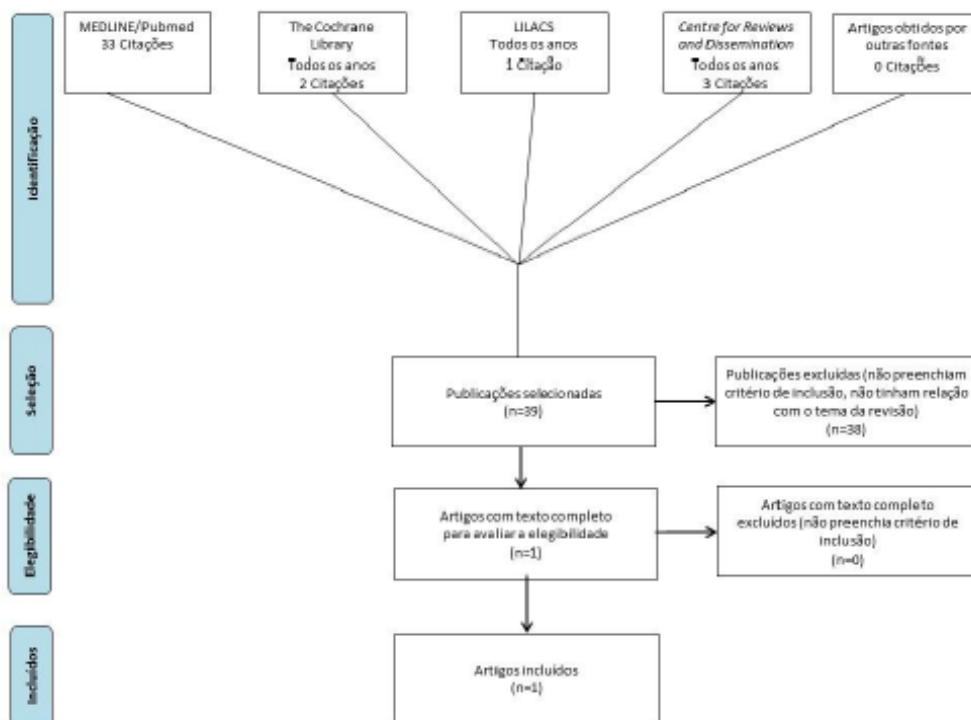
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Boyle et al., 2014 ¹	X	
Wainwright et al., 2015 ⁶	X	
Elborn et al., 2016 ²		Os autores realizaram uma análise combinada dos estudos TRAFFIC e TRANSPORT (Wainwright et al., 2015) ⁶ .
Konstan et al., 2016 ³	X	
Milla et al., 2017 ⁴	X	
Ratjen et al., 2017 ⁵	X	
Jennings et al., 2017 ⁷		Não foi considerado nesta recomendação por não apresentar grupo controle.

Resultados da busca realizada para análises econômicas

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, 40 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, 2 revisores selecionaram uma citação para leitura na íntegra, que foi posteriormente selecionada e incluída nesta revisão (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.



Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante selecionou o estudo de Dilokthornsakul et al., (2017)²⁸, uma análise econômica com o objetivo de prever os resultados clínicos e o custo do tratamento no horizonte de toda a vida *com* lumacaftor/ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para a mutação F508del, sob a perspectiva do pagador nos EUA.

Um modelo de Markov (ciclos de um ano e horizonte de tempo de toda a vida) foi adaptado e incluiu 5 estados de saúde. Foram utilizadas duas abordagens no modelo: tratamento usual e tratamento usual + lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg (2 comprimidos 2 vezes ao dia). O tratamento usual incluiu enzimas pancreáticas, antibióticos intravenosos e alfa dornase.

Os desfechos primários estabelecidos foram a probabilidade da necessidade de um transplante de pulmão, expectativa de vida, anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e os custos. Análises de sensibilidade univariada e probabilística também foram realizadas.

Na análise primária com desconto, comparado ao cuidado usual, a adição de lumacaftor/ivacaftor foi associado a um aumento nos anos de vida ((2,91; intervalo de confiança (IC) 95%: 2,55 a 3,56)), QALYs (2,42; IC 95%: 2,10 a 2,98) e um custo incremental *lifetime* (US\$ 2.632.249; IC 95%: US\$ 1.094.846 a US\$ 3.628.261). Os resultados foram consistentes com a análise sem desconto.

A análise de sensibilidade univariada indicou que a expectativa de vida e os QALYs podem ser afetados pelas incertezas dos dados de entrada do modelo, especificamente a média do ppVEF1 para FC moderada e grave, premissas de eficácia de lumacaftor/ivacaftor, taxa de mortalidade associada a FC moderada e utilidade para FC leve.

Em conclusão, a utilização do tratamento com lumacaftor/ivacaftor levou a um aumento nos anos de vida, bem como nos anos de vida ajustados para qualidade (QALY) em pacientes com FC homozigotos para a mutação F508del, apesar do maior custo.

Características dos estudos

As principais características dos estudos estão descritas abaixo:

- **Boyle et al., 2014¹**

Ensaio clínico de fase II, que avaliou três coortes sucessivas, com os resultados de cada uma informando a seleção da dose para a subsequente. Foram selecionados pacientes de 24 centros na Austrália, Bélgica, Alemanha, Nova Zelândia e EUA. Os critérios de elegibilidade foram: diagnóstico confirmado de FC, idade de pelo menos 18 anos e VEF1 igual ou superior a 40% do previsto. A coorte 1 incluiu pacientes homozigotos F508del para *CFTR* designados aleatoriamente para lumacaftor 200 mg uma vez por dia durante 14 dias, seguidos pela adição de ivacaftor 150 mg ou 250 mg a cada 12 h por 7 dias ou 21 dias de placebo. Juntas, as coortes 2 e 3 incluíram pacientes homozigotos e heterozigotos F508del para *CFTR*, distribuídos aleatoriamente em 56 dias de lumacaftor (coorte 2: 200 mg, 400 mg ou 600 mg uma vez por dia, coorte 3: 400 mg a cada 12 h) com ivacaftor 250 mg a cada 12 h adicionados após 28 dias ou 56 dias de placebo. Os principais resultados para todas as coortes foram alterações na concentração de cloreto no suor durante o período de tratamento combinado na população com intenção de tratar e segurança (medições laboratoriais e EA). Não há informações suficientes que garantam que o sigilo de alocação foi mantido no estudo.

- **Wainwright et al., 2015⁶ – Estudos TRAFFIC e TRANSPORT**

Compreende dois ensaios clínicos de fase III (TRAFFIC e TRANSPORT), randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados em pacientes com FC homozigóticos para a mutação F508del, idade maior que 12 anos e VEF1 (% do previsto) de 40% a 90%. Foram utilizados 600 mg de lumacaftor uma vez por dia em combinação com 250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (LUM [600 mg/dia]/IVA), 400 mg de lumacaftor a cada 12 horas em combinação com 250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (LUM [400 mg cada 12 horas]/IVA), ou placebo correspondente a lumacaftor a cada 12 horas, em combinação com placebo correspondente a ivacaftor a cada 12 horas. O desfecho primário foi a variação absoluta a partir do *baseline* em ppVEF1 na semana 24 e os secundários, variação relativa a partir do *baseline* em ppVEF1, a variação absoluta do *baseline* na semana 24 no IMC, a variação absoluta a partir do *baseline* na semana 24 no score do domínio respiratório do CFQ-R relatado pelo paciente, o percentual de pacientes com um aumento relativo a partir do *baseline* de 5% ou superior no ppVEF1, o número de exacerbações pulmonares até a semana 24 e segurança. Não há detalhes sobre o processo de randomização e informações suficientes que garantam que o sigilo de alocação foi mantido no estudo.

- **Konstan et al., 2016³ - Estudo PROGRESS**

PROGRESS foi um estudo de fase III, de grupo paralelo, multicêntrico, de 96 semanas de pacientes que completaram os estudos TRAFFIC e TRANSPORT em 15 países. Os pacientes eram elegíveis se tivessem pelo menos 12 anos de idade com FC homozigóticos para a mutação F508del-CFTR. Os critérios de exclusão incluíram qualquer comorbidade ou anormalidade laboratorial que, na opinião dos investigadores pudesse confundir os resultados do estudo ou representar um risco adicional na administração do medicamento do estudo ao participante; histórico de intolerância ao medicamento e histórico de baixa adesão ao tratamento. Os pacientes que receberam tratamento ativo anteriormente permaneceram na mesma dose. Os pacientes que receberam placebo nos estudos TRANSPORT ou TRAFFIC foram aleatoriamente designados (1:1) para receber lumacaftor (400 mg a cada 12 h)/ivacaftor (250 mg a cada 12 h) ou lumacaftor (600 mg uma vez ao dia)/ivacaftor (250 mg a cada 12 h). O desfecho primário foi avaliar a segurança a longo prazo da terapia combinada.

- **Milla et al., 2017⁴**

Estudo de fase III aberto com o objetivo de avaliar segurança, tolerabilidade, farmacodinâmica e eficácia da terapia combinada lumacaftor/ivacaftor em pacientes com idades entre 6 e 11 anos com FC homozigóticos para F508del-CFTR. Os pacientes (n = 58) receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por via oral a cada 12 horas por 24 semanas, além dos medicamentos existentes para FC.

- **Ratjen et al., 2017⁵**

Ensaio de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico realizado em nove países (EUA, Austrália, Bélgica, Canadá, Dinamarca, França, Alemanha, Suécia e EUA). Os pacientes elegíveis pesavam pelo menos 15 kg, com diagnóstico confirmado de FC, percentual de VEF1 de 70 ou mais e índice de depuração pulmonar 2,5 de 7,5 ou mais em triagem. Pacientes elegíveis tiveram que sofrer a mutação F508del-CFTR em ambos os alelos. Os critérios de exclusão incluíram qualquer comorbidade ou anormalidade laboratorial que pudesse confundir os resultados do estudo ou representar um risco adicional ao paciente. Os pacientes foram estratificados por peso (< 25 kg *versus* ≥ 25 kg) e gravidade de ppFEV1 (< 90 *versus* ≥ 90) determinados na visita de triagem, e aleatoriamente designados 1:1 para o tratamento para receber 200 mg de lumacaftor e 250 mg de ivacaftor a cada 12 horas ou placebo por 24 semanas. O desfecho primário foi a alteração absoluta média do índice de depuração pulmonar 2,5 de todas as visitas de estudo até a semana 24. Não há informações suficientes que garantam que o sigilo de alocação foi mantido no estudo.

Desfechos

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: variação na concentração de cloreto no suor; variação absoluta no IMC; função pulmonar; segurança e *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ).

- **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 diferenciar a FC dos sujeitos normais apresentando análise quantitativa ou qualitativa da concentração > 60 mmol/L²⁹.

No estudo de Boyle et al., (2014)¹ houve diminuição significativa na concentração de cloreto no suor nos grupos de tratamento entre os dias 1 e 56 (grupo de lumacaftor 400 mg uma vez por dia -9,1 mmol/L, $p < 0,001$; grupo de lumacaftor 600 mg uma vez por dia -8,9 mmol/L, $p < 0,001$; grupo de lumacaftor 400 mg a cada 12 horas -10,3 mmol/L, $p = 0,002$). Nas coortes 2 e 3, esse desfecho não sofreu alterações durante o tratamento combinado em qualquer grupo.

Milla e colaboradores (2017)⁴ observaram uma melhora significativa em relação à linha de base na concentração de cloreto de sódio no suor (-24,8 mmol/L [IC 95%: -29,1 a -20,5]; $p < 0,0001$). Os níveis basais de cloreto de suor na população do estudo foram altos (média de 105,9 mmol/L). Houve uma rápida diminuição de cloreto no suor após o início da terapia com lumacaftor/ivacaftor que persistiu enquanto o tratamento foi mantido, indicando que a terapia combinada aumentou a atividade da *CFTR* nesses pacientes. Os autores ressaltam que embora quase todos os pacientes tenham mostrado melhorias na concentração de cloreto de suor, este achado não foi tão robusto quanto os observados em pacientes com idade semelhante e com a mutação G551D.

No estudo de Ratjen et al. (2017)⁵, uma diferença significativa em relação à linha de base da variação média da concentração de íons cloro foi notada entre os pacientes tratados e o grupo placebo (diferença média dos mínimos quadrados entre grupos: -20,8 mmol/L [IC 95%: -23,4 a -18,2]; $p < 0,0001$), variação média no dia 15 e semana 4. Isso mostra uma redução importante e significativa para este desfecho no grupo lumacaftor/ivacaftor comparado ao grupo placebo³. Desta forma, os autores concluem que foi evidenciada uma diminuição na concentração de cloreto no suor *versus* a linha de base em pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor que foi aparente a partir do dia 15 e persistiu ao longo do estudo; nenhuma redução foi observada nos pacientes que receberam placebo. A magnitude deste efeito fornece informações sobre a evidência de que a terapia combinada com lumacaftor/ivacaftor aumenta a atividade da *CFTR* em pacientes homocigotos para F508del.

- **Varição absoluta no índice de massa corporal (IMC)**

No estudo de Wainwright et al., (2015)⁶, durante o período de 24 semanas, a média do IMC aumentou em ambos os grupos de lumacaftor/ivacaftor. Na análise agrupada na semana 24, a diferença de tratamento *versus* placebo no que diz respeito a variação absoluta no IMC foi de 0,24 a 0,28 ($p < 0,001$), representando uma melhora de aproximadamente 1% com lumacaftor-ivacaftor.

ⁱⁱ O método dos mínimos quadrados (MMQ), também chamado de aproximação dos mínimos quadrados é um método para estimar o valor verdadeiro procurando encontrar o melhor ajuste para um conjunto de dados minimizando a soma dos quadrados das diferenças entre o valor estimado e os dados observados.

A variação absoluta em relação a linha de base para o IMC também apresentou um aumento ao longo do estudo PROGRESS segundo Konstan e colaboradores (2017)³. A diferença na média dos mínimos quadrados foi de 0,69 (IC 95%: 0,56 a 0,81) na semana 72 (extensão) em pacientes que continuaram o tratamento com lumacaftor 400 mg/ivacaftor. Em pacientes que passaram do placebo para o tratamento ativo, observou-se um aumento com início do tratamento, sendo este mantido ao longo do estudo (diferença na média dos mínimos quadrados na semana 72: 0,62; IC 95%: 0,45 a 0,79). Desta forma, os grupos lumacaftor/ivacaftor e placebo mostraram resultados crescentes para o desfecho IMC. No entanto, a taxa de aumento foi significativamente maior no grupo lumacaftor/ivacaftor, conforme resultados acima. Os autores concluem que melhorar o estado nutricional é um objetivo importante do tratamento da FC, e baixas medidas nutricionais têm sido associadas à progressão da doença.

No estudo de Ratjen et al., (2017)⁵, um aumento no IMC em relação à linha de base também foi observado em ambos os grupos (tratamento e placebo) até a semana 24 de tratamento, porém a diferença entre os tratamentos não foi significativa: 0,1 (IC 95%: -0,1 a 0,3); $p = 0,2522$. Os autores relatam que o estado nutricional é uma consideração importante em pacientes jovens, pois medidas de nutrição na faixa normal estão associadas a uma melhor função pulmonar e sobrevida em adultos e crianças com FC.

- **Função pulmonar (VEF1)**

No estudo de Boyle et al., (2014)¹, coorte 2, o grupo de lumacaftor 600 mg uma vez por dia melhorou significativamente o VEF1 (diferença em comparação com o grupo placebo: +5,6 pontos percentuais, $p = 0,013$). VEF1 é utilizado para informar decisões clínicas sobre mudança ou intensificação do tratamento e como medida de resultado, tendo sido associado à morbimortalidade entre indivíduos com FC, além de maior risco de exacerbação pulmonar, hospitalizações e colonização por *Pseudomonas aeruginosa*. Esta diferença foi considerada como de moderada relevância clínica para VEF1. Já na coorte 3, o VEF1 não se alterou significativamente se considerado todo o período do estudo comparado com o placebo (pontos percentuais de diferença +4,2, $p = 0,132$), mas se alterou durante o período de tratamento combinado (pontos percentuais de diferença +7,7, $p = 0,003$).

No estudo de Wainwright et al., (2015)⁶, a diferença entre o tratamento ativo e placebo na melhoria absoluta média de ppVEF1 variou entre 2,6 e 4,0 pontos percentuais ($p < 0,001$), uma diferença de tratamento relativa média de 4,3 para 6,7% ($p < 0,001$). Na análise agrupada, aproximadamente duas vezes mais pacientes nos grupos de lumacaftor/ivacaftor do que no grupo placebo tiveram uma melhora relativa no ppVEF1 de 5% ou superior (39 a 46% versus 22%) e 10% ou superior (24 a 27% versus 13%).

No estudo de Konstan et al., (2017)³, a variação absoluta do ppVEF1 encontrou-se acima dos valores adotados para pré-tratamento na linha de base em pacientes que continuaram o uso de lumacaftor 400 mg/ivacaftor na semana 72 (diferença na média dos mínimos quadrados: 0,5; IC 95%: -0,4 a 1,5, $p = 0,2806$). Já em pacientes que passaram a receber o tratamento com lumacaftor 400 mg/ivacaftor observou-se uma melhora no ppVEF1 no início do tratamento ativo, que foi mantida durante a extensão de 72 semanas (variação diferença na média dos mínimos quadrados: 1,5; 0,2 a 2,9, $p = 0,0254$). Resultados similares foram observados com a análise de sensibilidade na semana 96. Para pacientes

em tratamento contínuo com lumacaftor/ivacaftor, a diferença na média dos mínimos quadrados foi 0,5 (IC 95%: 0,7 a 1,6). Já para aqueles pacientes que alteraram o tratamento, substituindo placebo pelo tratamento ativo, essa diferença foi de 0,8 (IC 95%: -0,8 a 2,3). Os autores concluem que a terapia combinada lumacaftor/ivacaftor foi associada a dois efeitos na função pulmonar, sendo uma melhora na função pulmonar observada com o início da terapia com lumacaftor/ivacaftor e uma redução de 42% na taxa anual de declínio da função pulmonar, sendo grupo lumacaftor/ivacaftor redução de -1,33% pontos percentuais de ppVEF1 ao ano (IC 95%: -1,80 a -0,85) e grupo placebo redução de -2,29% pontos percentuais de ppVEF1 ao ano (IC 95%: -2,56 a -2,03); $p < 0,001$.

No estudo de Milla et al., (2017)⁴, não foram observadas mudanças significativas no ppVEF1 durante o período de tratamento, porém foi notada uma queda no final do tratamento (alteração média do mínimo quadrado -3,2 (IC 95% - 0,48 a -1,6; $p = 0,0003$). Os autores relatam que este estudo não foi desenvolvido para detectar alterações significativas nas medidas espirométricas, porque essas alterações foram planejadas como desfechos de segurança. Além disso, há uma capacidade limitada de se melhorar a ppVEF1 em pacientes com função pulmonar bem preservada. Concluem que o menor tamanho da amostra e pacientes com doença pulmonar mais leve podem explicar a falta de um efeito significativo de lumacaftor/ivacaftor em ppVEF1.

No estudo de Ratjen et al., (2017)⁵, na linha de base na população estudada, ppFEV1 foi de 89,8, representando função pulmonar bem preservada. Não foi detectada melhora significativa em relação à linha de base nos pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor. No entanto, houve uma diferença de tratamento em ppFEV1 comparado com pacientes do grupo placebo. O ppFEV1 permaneceu estável no grupo lumacaftor/ivacaftor, mas diminuiu no grupo placebo. Os autores concluem que este achado é de particular importância em pacientes pediátricos, para os quais a preservação da função pulmonar é um objetivo primário na prática clínica.

- **Segurança (incluindo-se exacerbação pulmonar)**

No estudo de Boyle et al., (2014)¹, 12 de 97 participantes tiveram sensação de aperto do tórax ou dispnéia durante o tratamento com apenas lumacaftor.

No estudo de Wainwright et al., (2015)⁶, eventos adversos (EAs) graves foram relatados em 28,6% dos pacientes no grupo placebo e em 17,3 a 22,8% dos pacientes em grupos de lumacaftor/ivacaftor (dados agrupados). A razão da taxa de exacerbações pulmonares (lumacaftor/ivacaftor *versus* placebo) variou de 0,57 a 0,72 ($p < 0,001$ a $p = 0,05$). Análises agrupadas mostraram que a taxa de exacerbação pulmonar foi 30 a 39% menor nos grupos de lumacaftor/ivacaftor do que no grupo placebo. Exacerbação pulmonar infecciosa foi o EA grave mais comum (ocorrendo em 24,1% dos pacientes no grupo placebo e em 13% nos grupos agrupados de lumacaftor/ivacaftor). A taxa de descontinuação devido a um EA foi 4,2% entre os pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor *versus* 1,6% entre aqueles que receberam placebo.

No estudo de Konstan et al., (2017)³, um total de 45% dos pacientes tratados com lumacaftor 400 mg a cada 12 horas em conjunto com ivacaftor 250 mg a cada 12h apresentaram algum EA grave. As descontinuações do tratamento devido a EAs ocorreram em 38 (7%) dos 516 pacientes e os EA mais frequentemente reportados foram exacerbações

pulmonares infecciosas (65%), tosse (44%), aumento da produção de escarro (22%) e hemoptise (20%). A maioria dos EA relatados (em 71% dos pacientes) foram classificados com gravidade leve ou moderada.

No estudo de Milla e colaboradores (2017)⁴ EAs foram reportados em 94,8% dos pacientes. Os EAs mais comumente reportados foram tosse, congestão nasal, exacerbação pulmonar infecciosa e cefaleia. A maioria dos pacientes relataram EAs leves ou moderados, enquanto quatro pacientes (6,9%) apresentaram EAs graves (íleo paralítico, n = 1; queimadura solar, n = 1; gastroenterite viral, n = 1 e cefaleia, n = 1) e nenhum deles foi associado ao uso do lumacaftor/ivacaftor. Um total de quatro pacientes (6,9%) manifestaram EAs graves (exacerbação pulmonar infecciosa, n = 2; íleo paralítico, n = 1; nível de transaminases hepáticas elevado, n = 1) e em dois dos casos, o tratamento com lumacaftor/ivacaftor foi interrompido até que os eventos fossem resolvidos.

- **Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ)**

O CFQ-R é um instrumento desenvolvido especificamente para pacientes com FC com o objetivo de medir o impacto geral na saúde, vida diária, bem-estar e sintomas. Abrange domínios gerais de qualidade de vida: funcionamento físico, funções funcionais, 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 4 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 de Konstan et al., (2017)³, em relação ao domínio respiratório do CFQ-R na semana 72 foi observado um padrão similar da resposta inicial em ambos os grupos com melhora sustentada ao longo do estudo. No estudo de Milla e colaboradores (2017)⁴ ocorreu uma mudança (+5,4 [IC 95%: 1,4 a 9,4]; p = 0,0085) no escore do domínio respiratório do CFQ-R. No estudo de Ratjen et al., (2017)⁵ foram evidenciadas melhoras no escore do domínio respiratório do CFQ-R, porém as diferenças não foram significativas.

A avaliação da qualidade da evidência seguiu a ferramenta GRADE (*The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation approach*) (Anexo 4).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE) do lumacaftor/ivacaftor em combinação com o tratamento padrão comparado ao tratamento padrão para o tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 6 anos homocigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*.

A ACE foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (**Erro! Fonte de referência não encontrada.7**).

Quadro 7. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Lumacaftor/ivacaftor X Tratamento padrão (tratamentos terapêuticos de suporte, incluindo antibióticos orais, injetáveis ou inalados, solução hipersalina inalada, alfa-dornase, suplementos nutricionais, enzimas pancreáticas, agentes antifúngicos, corticosteróides e fisioterapia).	Adequados
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes a partir de 6 anos de idade com FC homocigóticos para a mutação F508del no gene <i>CFTR</i> em tratamento no Brasil.	Adequado
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Mediana da sobrevida prevista; Média de anos de vida; Anos médios de vida ajustados à qualidade (QALY); Proporção de tempo gasto em estados ppVEF1; Alteração cumulativa na média de ppVEF1; Proporção de pacientes submetidos a transplante de pulmão; Tempo médio até o transplante, entre os transplantados; Número médio de exacerbações pulmonares; Taxa anual de exacerbações pulmonares.	Adequados
5. Horizonte temporal	Por toda a vida	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado
6. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
7. Medidas da efetividade	Ano de vida (LY) e ano de vida ajustado à qualidade (QALY)	Adequadas
8. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	EQ-5D, com ajuste de pesos estimados para o Brasil	Incertezas quanto à transferabilidade para a população brasileira, uma vez que não foram incluídos pacientes brasileiros nos estudos que embasaram essas estimativas
9. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos, incluindo custo com medicamentos, exames e procedimentos de acompanhamento do paciente no ambiente ambulatorial ou hospitalar, e custo com exacerbações.	Adequado
10. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
11. Método de modelagem	Modelo de microsimulação	Adequado. Desenvolvido no Microsoft Excel®.
12. Pressupostos do modelo	No caso base e nas análises dos cenários, um total de 2.000 perfis de pacientes são simulados para cada coorte, pois esse é o número de perfis necessários para obter resultados estáveis do modelo (ou seja, resultados do modelo que, no nível	Adequado

	da coorte, não mude significativamente se o tamanho da amostra tiver aumentado além de 2.000 pacientes). O uso de coortes idênticas garante que quaisquer diferenças nos resultados modelados entre as duas coortes sejam atribuíveis ao tratamento recebido e não às diferenças nas características de baseline do paciente.	
13. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade univariada e probabilística	Adequado

Um modelo de simulação individual foi desenvolvido no Microsoft Excel[®]. O demandante assume que a estrutura de microsimulação é adequada para modelar pacientes com FC, pois captura a heterogeneidade da doença e rastreia características específicas do paciente dependentes do tempo e efeitos do tratamento que influenciam a sobrevida. Duas coortes de tratamento com características basais idênticas foram simuladas por amostragem aleatória, com substituição dos perfis de risco disponíveis de pacientes com FC. No caso base e nas análises dos cenários, um total de 2.000 perfis de pacientes foram simulados para cada coorte, sendo considerado o número de perfis necessários para obter resultados estáveis do modelo. O uso de coortes idênticas garante que quaisquer diferenças nos resultados modelados entre as duas coortes sejam atribuíveis ao tratamento recebido e não às diferenças nas características de *baseline* do paciente.

As estimativas de sobrevida foram baseadas no modelo de risco proporcional de Cox desenvolvido por Liou et al. (2001)³¹. Esse modelo vinculou a sobrevivência a nove fatores de risco para pacientes com FC: idade, sexo, ppVEF1, número de exacerbações pulmonares (EPx) por ano, infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] e *Burkholderia cepacia* [*B. cepacia*]), diabetes relacionada a FC, escore z de peso e idade e suficiência pancreática.

As diferenças de sobrevida estimadas pelo modelo para a coorte de lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão *versus* tratamento padrão apenas resultaram das diferenças a curto e longo prazo na função respiratória (ppVEF1), na condição nutricional (z-score de peso para idade) e no número de exacerbações pulmonares, já que lumacaftor/ivacaftor demonstrou ter um efeito positivo nestes três fatores de risco nos estudos clínicos^{3,5,6}. Estes fatores influenciam a projeção da expectativa de vida de cada paciente simulado, bem como a qualidade de vida e os custos acumulados ao longo da vida destes pacientes.

O modelo capturou a jornada de cada paciente simulado em pontos de tempos discretos no modelo conhecido como ciclos. A duração dos ciclos no modelo foi de 4 semanas nos dois primeiros anos da simulação, a fim de capturar os resultados de curto prazo observados nos ensaios clínicos. A duração do ciclo de um ano foi utilizada posteriormente para minimizar o tempo de execução do modelo de microsimulação.

Para cada paciente simulado, os seguintes parâmetros foram atualizados a cada ciclo: idade, ppVEF1, escore z de peso para idade, ocorrências de exacerbação pulmonar, elegibilidade e ocorrência de transplante de pulmão, desenvolvimento de diabetes, ocorrência de EAs e interrupção do tratamento. A probabilidade de morte, que depende de alguns desses parâmetros, foi conseqüentemente atualizada a cada ciclo, levando em consideração a jornada do

paciente até esse ponto. Custos e utilidades foram aplicados a cada ciclo de modelo com base nas características do paciente.

A Figura 3 apresenta a estrutura do modelo de microsimulação.

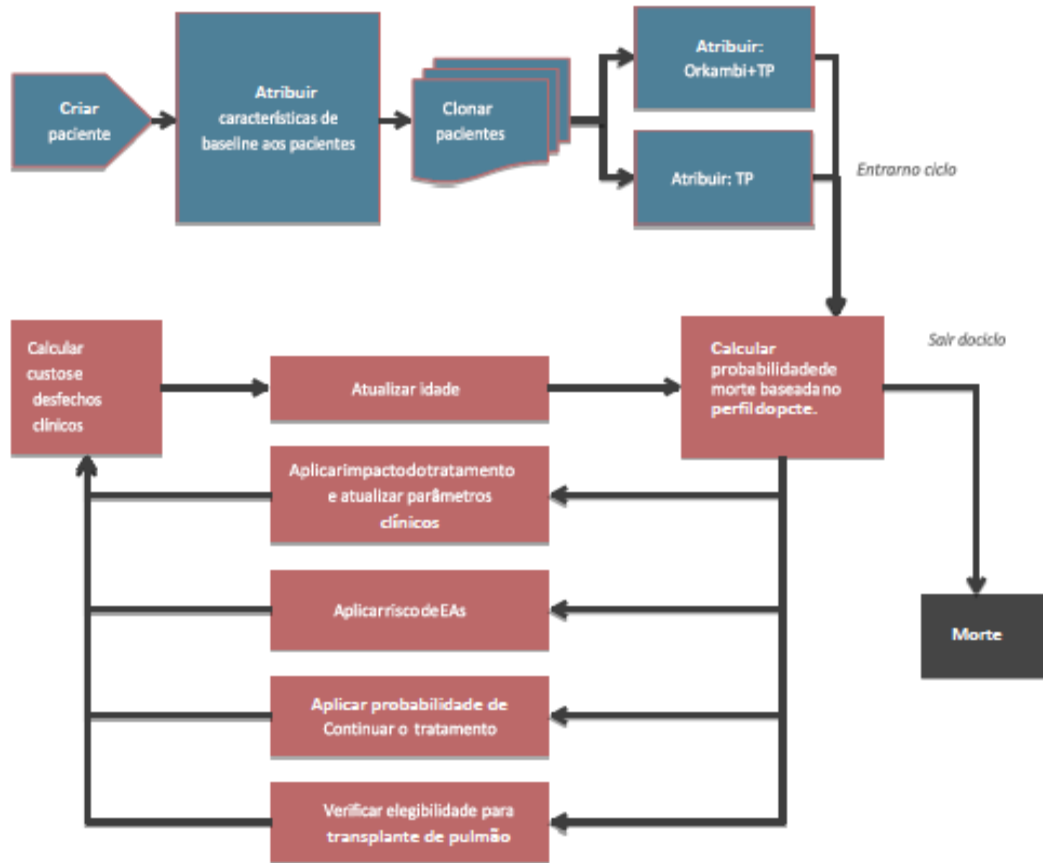


Figura 3. Estrutura do modelo de microsimulação.

Legenda: EA = evento adverso; TP = tratamento padrão

Fonte: Dossiê do demandante.

A Tabela 2 apresenta o resumo das características de *baseline* dos 1.407 pacientes e que serviram de base para as coortes simuladas no modelo de custo-efetividade.

Tabela 2. Características dos pacientes simulados dos ensaios clínicos TRAFFIC e TRANSPORT⁶.

Parâmetro	População derivada de ensaios clínicos (N = 1.407)
Idade média	21,99
ppVEF1	67,21%
% de homens	48,90%
z-score de peso-para-idade	-0,35

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: ppVEF1 = percentagem previsível do volume expiratório no primeiro segundo de uma expiração forçada.

A taxa de exacerbação pulmonar ocorrida no ano anterior ao *baseline*, necessária como *input* para estimar o risco de mortalidade, foi predita em função do ppVEF1 e da idade, usando a relação derivada de Whiting et al. (2014)³². Foi suposto que todos os pacientes tinham insuficiência pancreática no *baseline*, uma vez que a maioria dos pacientes homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR* apresenta esta condição no começo da infância³³.

Para características adicionais necessárias para calcular o risco de mortalidade no *baseline* (ou seja, diabetes relacionado à FC e status de infecção respiratória), os valores basais foram atribuídos para refletir a prevalência no relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística de 2016⁹. O status de *baseline* de infecção respiratória por *S. aureus* e *B. cepacia* foi atribuído com base na idade dos pacientes no início do modelo, usando estimativas de prevalência específicas por idade. As estimativas de prevalência para essas características no relatório do Registro Brasileiro não são específicas para mutações.

Os dados clínicos foram divididos em 3 categorias, sendo:

- Mortalidade
- Progressão da doença e efeito do tratamento
- Qualidade de vida (*utilities*)

As características clínicas dos pacientes com impacto na probabilidade de morte foram atualizadas no início de cada ciclo. A ocorrência de eventos relevantes como EAs, descontinuação de tratamento com lumacaftor/ivacaftor e transplante de pulmão foram também avaliadas a cada ciclo.

Gênero, infecção por *S. aureus*, infecção por *B. cepacia* e suficiência pancreática foram variáveis em que o demandante assumiu ser constantes ao longo do tempo e não impactadas pelo tratamento, porém não fica clara a justificativa deste pressuposto. Idade e diabetes foram variáveis atualizadas a cada ciclo e que evoluíram de forma independente do tratamento que o indivíduo estava sujeito. A ppVEF1, o número anual de exacerbações pulmonares e o z-score peso para idade variaram ao longo do tempo e poderiam diferir de acordo com o tratamento que o paciente estava sujeito.

A Tabela 3 fornece um resumo das taxas de declínio, por idade e tratamento, assumidas no modelo.

Tabela 3. Resumo das taxas de declínio de ppFEV1, por idade e tratamento, assumidas no modelo.

Idade presente do paciente na simulação	TP	Iniciam Orkambi® + TP entre os	
		6-11 anos	Iniciam Orkambi® + TP com idade 12+
6-8	-1.12	0	N/A
9-12	-2.39	0	-1,39
12	-2.39	-1.20	-1,39
13-17	-2.34	-1.17	-1,36
18-24	-1.92	-0.96	-1,11
25+	-1.45	-0.73	-0,84

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: N/A = não aplicável; ppVEF1 = percentagem previsível do volume expiratório no primeiro segundo de uma expiração forçada; TP = tratamento padrão; 12+ = idade igual ou superior a 12 anos.

O modelo de simulação rastreia exacerbação pulmonar que requer tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos que são preditivos de sobrevida em pacientes com FC³¹.

No modelo, para pacientes com mais de 12 anos de idade, presumiu-se que lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão reduziu a taxa de exacerbação pulmonar em 55,3%, uma estimativa derivada do efeito observado que requer antibióticos IV (56% redução, razão de taxa de 0,44)⁶. A fim de ajustar a possível contagem duplicada do efeito mediado pela preservação de ppVEF1 foram utilizadas técnicas de calibração para obter o risco relativo de exacerbação pulmonar para lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão *versus* tratamento padrão sozinho. A coorte de pacientes com mais de 12 anos foi calibrada em um horizonte de 2 anos, a fim de replicar o risco relativo de exacerbação pulmonar que requer antibióticos intravenosos observados (razão de taxa de 0,44)⁶.

Para pacientes com 6 a 11 anos de idade sob lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão, o demandante assumiu que não há redução na taxa de exacerbação pulmonar, pois o estudo de Ratjen e colaboradores (2017) não foi projetado para detectar uma diferença nas taxas de exacerbação pulmonar e a diferença entre os braços de tratamento não foi estatisticamente significativa⁵.

Em relação à descontinuação do tratamento, uma vez descontinuado o tratamento com lumacaftor/ivacaftor, o modelo assumiu que o paciente foi tratado com tratamento padrão até ao final da vida e os parâmetros clínicos seguiram a trajetória dos pacientes em tratamento padrão. A Tabela 4 apresenta a taxa anual de descontinuação do tratamento com lumacaftor/ivacaftor mais tratamento padrão (por pessoa-ano).

Tabela 4. Taxa anual de descontinuação (por pessoa-ano).

Período de Tempo após iniciação de Orkambi®	Iniciam Orkambi® + TP entre os 6-11 anos	Iniciam Orkambi® + TP com idade 12+
1ª - 24ª semanas	0,129	0,152
25ª - 96ª semana	0,140	0,140
Após 96 semanas	0,000	0,000

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: TP = tratamento padrão; 12+ = idade igual ou superior a 12 anos.

Em relação ao transplante de pulmão, para fins de modelagem, foi considerado que pacientes com ppVEF1 < 30% foram elegíveis³⁴. Entre os pacientes elegíveis, apenas uma proporção recebe o órgão devido a muitos fatores, incluindo requisitos de lista de espera, disponibilidade de um órgão doador compatível e o estado de saúde do paciente. No entanto, o modelo não é capaz de estimar qual paciente recebe um transplante nesse nível de detalhe. Em vez disso, a porcentagem de pacientes elegíveis que recebem um transplante de pulmão foi estimada em 20,8%, indicando que entre 221 pacientes com dados de revisão anual avaliados para transplante, 46 receberam um transplante de pulmão¹¹. A probabilidade resultante é aplicada igualmente a todos os pacientes que atingem o limiar de ppVEF1 de 30.

As consequências de receber um transplante de pulmão dentro do modelo são: alteração na função de utilidade (qualidade de vida), custos adicionais, descontinuação do lumacaftor/ivacaftor e alteração no risco de morte. Nenhum custo adicional associado ao lumacaftor/ivacaftor é acumulado. Presumiu-se que a mortalidade pós-transplante de

pulmão seja de 15,2% no primeiro ano após o transplante e de 5,4% para cada ano subsequente. Essas estimativas foram derivadas de dados coletados da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão de 2017³⁵.

Foram considerados no modelo todos os EAs que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes no braço lumacaftor/ivacaftor e que demonstraram diferença ≥ 1 ponto percentual entre pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e com placebo nos estudos T/T foram considerados⁶.

A Tabela 5 apresenta a taxa anual de eventos adversos.

Tabela 5. Taxa anual de incidência de efeitos adversos.

EA	Pacientes com 6-11 anos em tratamento com Orkambi® + TP	Pacientes com 12+ anos em tratamento com Orkambi® + TP	Pacientes com 6-11 anos em tratamento com TP	Pacientes com 12+ anos em tratamento com TP
Dispneia	0,109	0,327	0,109	0,176
Diarreia	0,129	0,252	0,109	0,190
Náusea	0,221	0,233	0,211	0,171
Respiração anormal	0,129	0,223	0,109	0,132
Dor orofaríngea	0,342	0,209	0,284	0,183

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: TP = tratamento padrão; 12+ = idade igual ou superior a 12 anos.

A qualidade de vida foi avaliada nos estudos TRAFFIC/TRANSPORT através de diversos instrumentos específicos e um instrumento genérico - o *European Quality of Life–Five Dimensions* (EQ-5D)⁶. Os autores apresentam as estimativas dos parâmetros para o caso do Reino Unido e EUA. Com base nesses dados e na informação individual dos pacientes dos ensaios clínicos, Solem et al. (2016) estimaram (“C. Solem, M. Vera-Llonch, M. Tai e L. O’Callaghan, ‘Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation,’ ISPOR21st Annual International Meeting, Washington,” [s.d.]) uma equação que define a relação entre a utilidade (scores de EQ-5D) e dois fatores de risco: a ppVEF1 e a ocorrência de exacerbação pulmonar.

A relação estimada tem a seguinte forma: $U = \beta_0 + \beta_1 \times ppVEF1 + \beta_2 ppFEV2 + \beta_3 \times EPx$ onde U é o score de utilidade obtido através de EQ-5D e β_0 , β_1 , β_2 , e β_3 são coeficientes do modelo.

Uma vez que esta relação não é necessariamente válida para o Brasil, a análise foi refeita para o contexto nacional utilizando os pesos do EQ-5D estimados para o Brasil. Não há maiores detalhes sobre esta análise.

A Tabela 6 apresenta os resultados da análise utilizados no estudo de avaliação econômica.

Tabela 6. Parâmetros e erro-padrão estimados para a equação de utilidade.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

A utilidade pós-transplante pulmonar assumida no modelo foi a estimada por Anyanwu et al. (2001)³⁶, que mediram a qualidade de vida de 255 pacientes pós-transplante de pulmão ou coração-pulmão único ou bilateral em 4 de 7 locais especializados de transplante de pulmão no Reino Unido. Os resultados do estudo para os 79 pacientes bilaterais de transplante de pulmão, utilizados no modelo, encontram-se descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Utilidades Pós-Transplante.

Tempo Pós-transplante, Meses	Utilidade Média
0–6	0,75
7–18	0,83
19–36	0,81
> 36	0,82

Fonte: Dossiê do demandante.

Em relação aos dados de custos foram considerados:

- Custos de gestão de doenças, por ppVEF1: os custos hospitalares foram obtidos por meio de uma consulta na base de dados do SUS referente ao ano de 2017 considerando o CID E840 (FIBROSE CISTICA COM MANIFESTACOES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]). Tais dados foram segmentados entre custo de exacerbação e outros custos, sendo que o custo de exacerbação considerou apenas o procedimento TRATAMENTO DA FIBROSE CISTICA COM MANIFESTACOES PULMONARES (03.03.14.002-0) e os demais procedimentos foram categorizados como “outros custos”. Assim, foi possível calcular o custo médio de exacerbação por paciente de acordo com as faixas etárias de interesse. Já para os “outros custos”, o custo médio por paciente não foi segmentado por faixa etária, uma vez que na base de dados não haviam registros de procedimentos para determinadas faixas etárias.

- Custo anual do Orkambi®: considerou-se o preço de aquisição da Orkambi® no valor de R\$ 46.516,30 por pacote, considerando o valor CMED de agosto de 2019 (PMVG 18%). Cada pacote é usado por 28 dias de tratamento, sendo necessários 13 pacotes por um ano de tratamento. Conseqüentemente, o custo total anual foi de R\$ 604.711,90. O modelo assumiu o impacto de participantes genéricos quando a patente da Orkambi® expirar. O tempo para perda de exclusividade do Orkambi® foi assumido em 12 anos. No Brasil, os medicamentos genéricos por lei devem ser 35% mais baratos que o produto de referência e, na prática, geralmente são 60% mais baratos. Dessa forma, considerou-se redução de preço de 60% a cada ano após o vencimento da patente, com base na literatura publicada sobre as tendências de preços no Brasil (GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE, 2014).

- Custos anuais de monitoramento Orkambi®: foram considerados testes de função hepática e visitas a oftalmologistas, em que estes custos foram aplicados apenas a pacientes que receberam Orkambi® + tratamento padrão. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), [s.d.]). Os custos de monitoramento foram estimados usando dados do DataSUS, para o ano de 2017, para o CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]).

- Custos de transplante pulmonar: foram estimadas usando dados do DataSUS, para o ano de 2017, para o CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]). Foram considerados os custos do transplante e que variaram de R\$ 28.615,65 no primeiro ano a R\$ 16.017,69 com 10 anos ou mais.

As visitas de custos de tratamento de EA foram estimadas usando dados do DataSUS, para o ano de 2017, para o CID E840 (FIBROSE CÍSTICA COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES) (DATASUS, [s.d.]), como mostrado na Tabela 08.

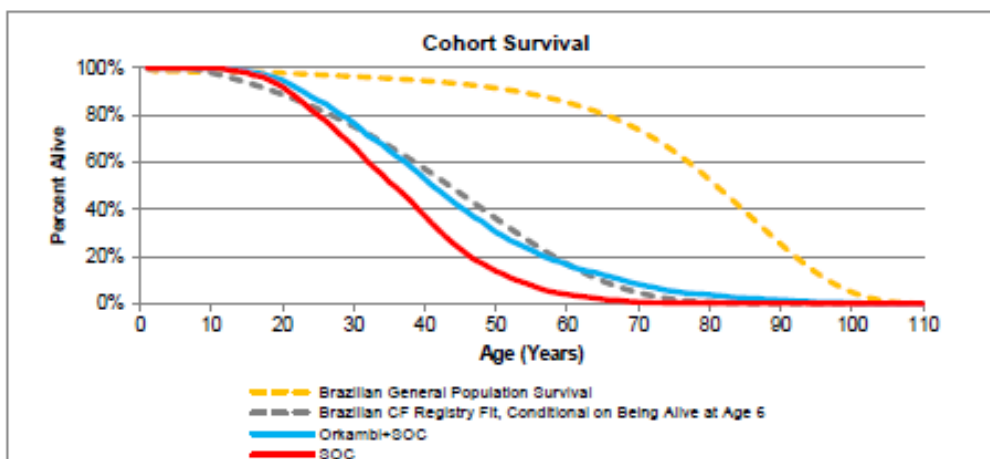
Tabela 8. Custo de tratamento de evento adverso.

Evento adverso	Custo por evento
Dispnéia	R\$ 87.76
Diarréia	R\$ 45.40
Náusea	R\$ 35.51
Respiração anormal	R\$ 87.76
Dor orofaríngea	R\$ 21.93

Fonte: Dossiê do demandante.

O modelo simulou mediana de sobrevida prevista de 41,09 anos com o lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão, em comparação com apenas 35,67 anos apenas com o tratamento padrão, proporcionando uma extensão mediana da vida de 5,43 anos. Este é um aumento relativo de 15% na expectativa de vida. A Figura 4 apresenta os resultados gráficos de sobrevivência da coorte.

Figura 4. Resultados gráficos de sobrevivência da coorte.



Fonte: Dossiê do demandante

No horizonte da vida, o lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão resultou em um aumento de 1,69 ano de vida e um aumento de 1,64 ano de vida ajustado para qualidade ou *quality adjusted life years* (QALY), considerando a taxa de desconto anual de 5% (Tabela 9).

Tabela 9. Lumacaftor/ivacaftor+ tratamento padrão vs. tratamento padrão - Resultados em Saúde no Caso Base.

Desfecho	Orkambi® + tratamento padrão	Tratamento padrão	Incremental
Sobrevida prevista média (anos)	41,09	35,67	5,43

Anos de vida	11,79	10,10	1,69
Anos de vida não descontados	24,29	17,46	6,83
Anos de vida ajustados à qualidade (QALYs)	10,63	8,99	1,64
Alteração cumulativa média de ppVEF1	-20,76	-27,14	6,38
Média anual de mudança de ppVEF1 por ano	-0,85	-1,55	0,70
Tempo médio com ppVEF1 ≥ 90%	1,48	0,59	0,89
Tempo médio com ppVEF1 entre 70% e 90%	5,38	2,61	2,77
Tempo médio com ppVEF1 entre 40% e 70%	14,43	10,04	4,40
Tempo médio com ppVEF1 <40%	3,00	4,22	-1,23
Tempo médio para ppVEF1 = 90	10,49	4,49	6,00
Tempo médio para ppVEF1 = 70	13,49	6,49	7,00
Tempo médio para ppVEF1 = 40	43,49	21,49	22,00
Número total de exacerbações pulmonares	12,11	18,77	-6,66
Taxa anual de exacerbações pulmonares	0,50	1,07	-0,58
Porcentagem de transplante pulmonar	2,1%	4,4%	-2,3%
Média de anos até o transplante pulmonar	27,37	20,58	6,79

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: ppVEF1 = percentagem previsível do volume expiratório no primeiro segundo de uma expiração forçada.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 2.258.270/QALY (Quadro 8).

Quadro 8. Razão de custo-efetividade incremental do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Lumacaftor/ivacaftor	10,63	-	R\$ 3.906.390	-	
Tratamento padrão	8,99	1,64	R\$ 212.840	R\$ 3.693.550	R\$ 2.258.270/QALY

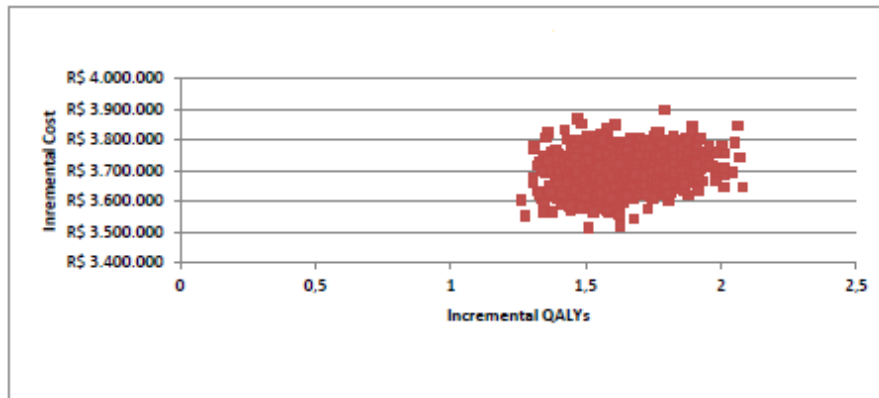
Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante realizou análises de sensibilidade univariada e probabilística que foram consideradas adequadas.

Nas análises univariadas apresentou 3 cenários, sendo Cenário 1: Taxa de desconto de 1,5% para desfechos de saúde e taxa de desconto de 5% para custos. Esse cenário resultou em 3,93 QALYs incrementais gerados a um custo incremental de R\$ 3.693.550, totalizando um ICER de R\$ 938.690/QALY. No segundo cenário nenhuma taxa de desconto foi considerada e foram gerados 6,37 QALYs incrementais a um custo incremental de R\$ 6.337.610, totalizando um ICER de R\$ 994.547/QALY. No terceiro e último cenário foi considerado redução de 71% no declínio de ppVEF1 em pacientes que iniciam o lumacaftor/ivacaftor entre 6-11 anos e possuem 12 anos de idade ou mais. Esse valor foi escolhido porque é o ponto médio da redução de 100% assumida em pacientes que iniciam o Lumacaftor/ivacaftor e atualmente entre 6 e 11 anos de idade e a redução de 42% assumida para pacientes que iniciam durante os 12 anos ou mais. Para este cenário, foram gerados 1,73 QALYs incrementais a um custo incremental de R\$ 3.713.808, totalizando um RCEI de R\$ 2.142.443/QALY.

O plano de custo-efetividade representa a mudança no custo incremental e nos QALYs incrementais obtidos, resultando em um RCEI médio de R\$ 2.248.076. Todos os pontos deste plano de custo-efetividade estão localizados no quadrante superior direito, indicando que o lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão é consistentemente mais eficaz e mais caro que o tratamento padrão (Figura 5).

Figura 5. Plano de custo-efetividade de Lumacaftor/ivacaftor.



Fonte: Dossiê do demandante.

A curva de aceitabilidade para lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão indica que lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão tem uma probabilidade maior que 50% de ter uma boa relação custo-benefício em limites de disposição a pagar acima de aproximadamente R\$ 2.233.000.

Em relação às limitações, existem algumas incertezas em parâmetros que devem ser levadas em consideração na interpretação dos resultados: a) os valores de utilidades (medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência) podem ser questionados quanto à transferibilidade para a população brasileira, uma vez que não foram incluídos pacientes brasileiros nos estudos que embasaram essas estimativas; b) suposição de que os benefícios alcançados com o tratamento sejam mantidos por um tempo maior do aqueles considerados nos estudos; c) premissa adotada em relação ao custo do tratamento, de considerar redução de 60% anual no preço do medicamento após expiração de patente. Este último pressuposto, especialmente, pode representar impacto relevante no resultado da análise, levando a uma subestimativa da relação de custo-efetividade.

Impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de estimar o impacto orçamentário para o SUS, num horizonte temporal de 5 anos, decorrente da incorporação do medicamento lumacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com 6 anos de idade ou mais portadores de FC homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*. O impacto orçamentário (IO) foi calculado pela comparação do cenário atual (tratamento

padrão) versus o cenário alternativo pós incorporação (lumacaftor/ivacaftor + tratamento padrão). Estas definições foram consideradas adequadas para esta AIO.

Para o cálculo do IO, o demandante considerou o número total de casos esperados em um cenário hipotético de 100% e; o acesso à saúde (diagnóstico, genotipagem e tratamento da FC); subpopulações elegíveis (número de casos elegíveis para o tratamento com lumacaftor/ivacaftor, considerando o perfil de mutação genética e a faixa etária) e o custo do tratamento.

Para estimar o número de novos casos, foi utilizado o número de nascidos vivos com base nas estatísticas do IBGE. Os valores relatados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)⁹ também foram considerados o valor de referência para a incidência da doença 1/8403 (0,0119%) e para a taxa de mortalidade; para as projeções, foi considerada a mortalidade média nos últimos três anos equivalente a 1,56% dos pacientes com FC. Finalmente, para o valor da expectativa de vida, também foi utilizado o limite inferior da curva de sobrevivência previsto no REBRAFC, equivalente a 37,7 anos. A Tabela 10 apresenta a epidemiologia para a FC.

Tabela 10. Epidemiologia para fibrose cística.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Nascidos vivos	2.903.933	2.962.815	2.933.826	2.886.749	2.854.969	2.856.260	2.811.334	2.785.986
% De incidência de FC	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%
Novos casos de FC	346	353	349	344	340	340	335	332
Mortes por FC	209	204	206	208	210	212	214	216
Prevalência de FC	13.028	13.177	13.320	13.456	13.585	13.712	13.832	13.948

Fonte: Dossiê do demandante.

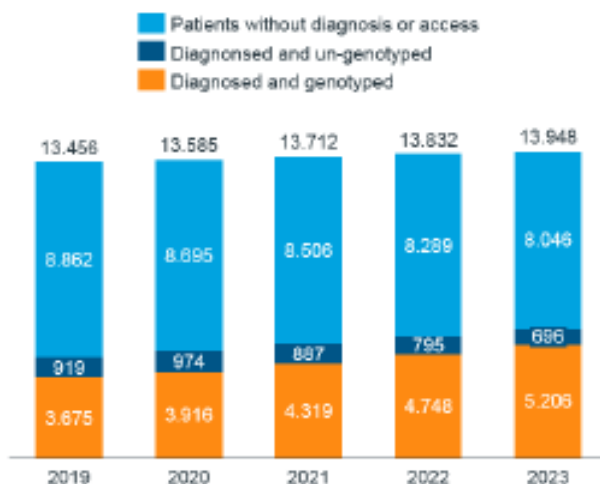
Legenda: FC = fibrose cística

Em relação ao acesso, o demandante considerou que uma parte relevante dos pacientes que nascem com FC não terá acesso ao sistema de saúde. No entanto, após a atualização dos PCDT e a adição do diagnóstico de FC como obrigatórios no Teste do Pezinho, houve um aumento na taxa de acesso dos pacientes ao tratamento. Assim, para ter uma projeção mais precisa do número de pacientes em tratamento, foi calculada a proporção do número de pacientes em tratamento registrado no DataSUS em comparação com o total de pacientes prevalentes anteriormente contados anteriormente, e essa proporção pode ser considerada como o fator de acesso à saúde, que em 2018 responde por 32%. Para projetar esse número nos anos seguintes, aplicou-se uma taxa de crescimento anual de 6,47%, que é a taxa de crescimento anual composta para pacientes do DataSUS de 2013 a 2016, no pool de pacientes do DataSUS e a comparou-se com a projeção epidemiológica. À medida que o número de pacientes com acesso cresce mais rápido que o número de pacientes projetados epidemiologicamente, as taxas de acesso variam de 34% em 2019 a 42% em 2023. Para que as projeções tivessem referências mais fortes, foi utilizada a experiência com a Doença de Gaucher, coberta pelo SUS em meados da década de 1990, em que o coeficiente de acesso nunca excedeu 53%.

Outro fator relevante considerado foi a porcentagem de pacientes que acessaram o estudo de genotipagem. Para esse fator, também foram considerados os dados do mundo real obtidos da REBRAFC e, para 2016, atingiram 66,7%.

Dados não publicados do REBRAFC indicam uma taxa de genotipagem de 80% em 2019, por isso utilizou-se uma taxa que varia de 80% em 2019 a 88% em 2023. A Figura 6 mostra a projeção do número de pacientes em tratamento com corretores de *CFTR*.

Figura 6. Pacientes elegíveis para corretores de *CFTR*.



O demandante considerou que a proporção de pacientes homocigotos ao F508del é obtida a partir dos dados do mundo real pelo REBRAFC, representando 25% dos pacientes testados⁹. Aplicando as faixas etárias elegíveis (6-11 anos e 12 anos ou mais), bem como a porcentagem de pacientes com pelo menos uma mutação homocigótica F508del, correspondente a 25%, foi obtida a projeção de pacientes elegíveis. A disseminação tecnológica no sistema de saúde não é imediata devido a vários fatores, como familiaridade do médico e adoção de tecnologia, infraestrutura para dispensação de medicamentos e fatores de logística e distribuição. Para simular o cenário mais próximo encontrado no sistema de saúde brasileiro, o modelo de IO baseou-se na curva de adoção atingindo 70% de todos os pacientes em 5 anos, a mesma curva de captação da alfadornase, sendo 54% em 2019, 58% em 2020, 62% em 2021, 68% em 2022 e 70% em 2023.

Em consideração aos custos dos tratamentos, os valores para o custo anual do tratamento padrão foram obtidos a partir do custo médio anual dos últimos 5 anos, considerando o consumo total de APACs no período pelo número de pacientes ativos no mesmo período sendo de R\$ 212.840,13 por ano; preço/ano do Lumacaftor/ivacaftor é de R\$ 604.711,90. Valor total tratamento padrão + Lumacaftor/ivacaftor/ano é de R\$ 817.552,03.

Nesse cenário, o impacto no orçamento incremental acumulado em 5 anos é de R\$1.609.445.240, conforme Tabela 11.

Tabela 11. Impacto orçamentário do cenário proposto (R\$).

	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes Elegíveis	701	748	827	917	1.027
% MS Orkambi®	54%	58%	62%	68%	70%
Pacientes sob Orkambi®	378	434	509	624	717

Custo total do TP	80.482.627	92.267.558	108.327.522	132.892.071	152.505.802
Custo Orkambi® + TP	309.146.291	354.414.043	416.102.864	510.459.115	585.798.508
Custo incremental de Orkambi®	228,663,664	262,146,485	307,775,341	377,567,044	433,292,706

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: MS = *Market share*; TP = tratamento padrão.

Para avaliar a variabilidade em outros cenários, foram avaliados dois outros cenários de disseminação tecnológica, tanto com a variação no valor inicial quanto com a velocidade da disseminação tecnológica tendo como resultado um IO incremental em 5 anos de R\$ 2.551.884.271,00 (cenário otimista – velocidade de disseminação muito rápida) e R\$ 917.952.683,00 (cenário pessimista – velocidade de disseminação lenta).

Na análise crítica deste IO foram consideradas como limitações a incerteza de como ocorrerá substituição terapêutica no sistema de saúde e a velocidade dessa substituição e análise de sensibilidade restrita apenas à velocidade de disseminação tecnológica.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do lumacaftor/ivacaftor por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), sendo encontradas as seguintes análises:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>): não é recomendado, dentro de sua autorização de comercialização, para o tratamento de FC em pessoas de 12 anos ou mais que sejam homozigotas para a mutação F508del no gene *CFTR*.
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (<https://www.cadth.ca/>): recomenda que o lumacaftor/ivacaftor não seja reembolsado para tratamento de FC em pacientes com idade igual ou superior a seis anos homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*.
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) (<http://www.pbs.gov.au/pbs/home>): recomendado para o tratamento de pacientes com FC \geq 2 anos e homozigotos para a mutação F508del no gene *CFTR*.
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (<https://www.scottishmedicines.org.uk/>): lumacaftor/ivacaftor não está recomendado para uso.

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 localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com fibrose

cística homozigótica para a mutação F508del. Utilizaram-se os termos “*cystic fibrosis*”, “*fibrocystic disease*” e “*mucoviscidosis*”.

Foram considerados estudos clínicos concluídos de fases 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos contemplados no PCDT de Fibrose Cística, aqueles cujas ações não se relacionam com a causa base da doença, e a combinação lumacaftor/ivacaftor, objeto de análise deste relatório de recomendação.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise foram detectados oito medicamentos potenciais para a primeira linha tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del (Quadro 9).

Quadro 9- Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del no gene CFTR.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	de Estudos de eficácia	de Aprovação para primeira linha de tratamento da fibrose cística homozigótica para a mutação F508del
Bamocaftor (VX 659) (em combinação com tezacaftor e ivacaftor)	Corretor de <i>CFTR</i> (“ <i>next generation</i> ”)	Oral (≥ 12 anos)	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA e FDA Designação de droga órfã (2018)
Elexacaftor (VX 445) (em combinação com tezacaftor e ivacaftor)	Corretor de <i>CFTR</i> (“ <i>next generation</i> ”)	Oral (≥12 anos)	Fase 3	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2019)
GLPG2737 (em pacientes em tratamento com lumacaftor e ivacaftor)	Corretor de <i>CFTR</i> (“ <i>next generation</i> ”)	Oral (≥ 18 anos)	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Nesolicaftor (PTI-428) [em combinação com dirocaftor (PTI-808) e posenaftor (PTI-801)] (1)	Amplificador de <i>CFTR</i>	Oral (≥ 18 anos)	Fase 2	Anvisa Sem registro EMA Designação de droga órfã (2019) FDA Designação de droga órfã (2018)
Olacaftor (VX-440) (em combinação com tezacaftor e ivacaftor)	Corretor de <i>CFTR</i> (“ <i>next generation</i> ”)	Oral (≥ 18 anos)	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Tezacaftor/ivacaftor	Corretor; potenciador de <i>CFTR</i>	Oral (≥6 anos)	Fase 3	Anvisa Registrado (2020) EMA e FDA Registrado (2018)
VX-121 (em combinação com tezacaftor e VX-561)	Corretor de <i>CFTR</i>	Oral (≥ 18 anos)	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
VX-152 (em combinação com tezacaftor e ivacaftor)	Corretor de <i>CFTR</i> (“ <i>next generation</i> ”)	Não especificada (≥ 18 anos)	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 21/06/2020.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.
Corretor – Pode restaurar o processamento intracelular e o tráfego de *CFTR* para a superfície celular (2).
Potenciador – Pode aumentar a probabilidade de canal aberto ("*channel-open probability*") de *CFTR* de superfície celular (2).
Amplificador – Pode aumentar a biossíntese de *CFTR* (3).

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 (40, 41). Caso essa hipótese se confirme e tais agentes sejam registrados, espera-se um aumento do custo do tratamento por paciente, mas com potencial para um maior controle da doença.

O nesolicaftor é o primeiro agente de uma nova classe de moduladores de *CFTR*, os denominados amplificadores de *CFTR*. Ele atuaria ligando-se à proteína poly(rC)-binding protein 1 (PCBP1), que pertence a um conjunto de proteínas reguladoras da produção de *CFTR*. Em última ordem, o aumento na biossíntese de *CFTR* se daria por meio da estabilização de RNAm (37,39). Além do diferencial do mecanismo de ação, cuja repercussão clínica ainda é investigada, o nesolicaftor tem o potencial de oferecer regime posológico de uma vez ao dia, o que poderia trazer maior comodidade terapêutica aos pacientes quando comparado à combinação ivacaftor/lumacaftor, a qual a administração das doses se dá a cada 12 horas.

A combinação em dose fixa tezacaftor/ivacaftor (Symdeko®) foi registrada no Brasil no primeiro semestre de 2020. Entretanto, não possuía bula depositada no sítio eletrônico da Anvisa, assim como preço CMED estabelecido até a última atualização dessa análise (42).

O bamocaftor e o elexacaftor estão em fase 3 de pesquisa clínica, enquanto o GLPG2737, nesolicaftor e olacaftor estão num horizonte mais distante, sendo testados em estudos clínicos de fase 2. Com relação à via de administração, as tecnologias incluídas nessa análise não diferem daquela do lumacaftor/ivacaftor.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del é baseada em estudos clínicos randomizados com moderada qualidade da evidência.

A busca do demandante foi considerada adequada, e estudos adicionais que avaliaram desfechos mais “duros” não foram encontrados e não há dados em relação à melhora de sobrevida ou taxa de hospitalizações. Mesmo os dados de qualidade de vida são muito escassos, e o que foi apresentado foi considerado pouco relevante.

Os desfechos analisados pelos estudos são desfechos principais e intermediários. Lumacaftor/Ivacaftor tem sido associado a melhorias modestas nos níveis de cloreto no suor, na função pulmonar e na prevenção significativa de exacerbações respiratórias.

A análise de custo-efetividade (ACE) realizada foi adequada e criteriosamente desenvolvida, utilizando o modelo de microsimulação, com adequadas análises de sensibilidade univariada e probabilística. A RCEI apresentada foi, entretanto, extremamente alta, de R\$ 2.258.270/QALY. A tecnologia apresentaria 50% de probabilidade de ser considerada custo-efetiva apenas em um cenário de limiar de disposição a pagar de R\$ 2.233.000.

O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de R\$ 1.609.445.240. Para avaliar a variabilidade em outros cenários, foram avaliados dois outros cenários de disseminação tecnológica, tanto com a variação no valor inicial quanto com a velocidade da disseminação tecnológica tendo como resultado um IO incremental em 5 anos de R\$ 2.551.884.271,00 (cenário otimista) e R\$ 917.952.683,00 (cenário pessimista). Foram consideradas limitações a incerteza de como ocorrerá a substituição terapêutica no sistema e a velocidade dessa substituição e análise de sensibilidade restrita apenas à velocidade de disseminação tecnológica.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 09 de julho de 2020, em sua 88ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a não incorporação do lumacaftor/ivacaftor para tratamento da fibrose cística com idade ≥ 6 anos que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Além do custo elevado do medicamento, acarretando uma razão de custo-efetividade extremamente alta considerou-se, também a necessidade de um exame de genotipagem específico. Foram consideradas ainda as seguintes questões: avaliação de resultados intermédios; pouco tempo de seguimento o que gera incertezas sobre a manutenção do efeito em longo prazo; ausência de critérios de interrupção do medicamento.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. REFERÊNCIAS

1. BOYLE, M. P. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 2, n. 7, p. 527–538, 2014.
2. ELBORN, J. S. et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 4, n. 8, p. 617–626, 2016.
3. KONSTAN, M. W. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *The Lancet Respiratory medicine*, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011037>>
4. MILLA, C. E. et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 195, n. 7, p. 912–920, 2017.
5. RATJEN, F. et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 5, n. 7, p. 557–567, 2017.
6. WAINWRIGHT, C. E. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 3, p. 220–31, jul. 2015.
7. JENNINGS, M. T. et al. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 14, n. 11, p. 1662–1666, nov. 2017.
8. CONWAY, S.; BALFOUR-LYNN, I. M.; 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.
9. GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2017. Disponível em: <http://portalgbecf.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Registro2017.pdf>
10. <https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/Types-of-CFTR-Mutations/>. Acesso em 16/02/2020.
11. CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE (online). www.genet.sickkids.on.ca/cftr/. Acesso: 16/02/2020.
12. HAMOSH, A.; FITZSIMMONS, S. C.; MACEK, M. J. R.; KNOWLES, M. R.; ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G. R. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr.* v. 132, n. 2, p. 255-9, 1998.
13. RASKIN, S.; PEREIRA-FERRARI, L.; REIS, F. C.; ABREU, F.; MAROSTICA, P.; et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008.
14. NICE 2018. Cystic fibrosis: diagnosis and management. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG78.
15. 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.

16. ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* v. 132, n. 4, p. 589-95, 1998.
17. LITTLEWOOD, J. M.; WOLFE, S. P.; CONWAY, S. P. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *PediatrPulmonol.* v. 41, n. 1, p. 35-49, 2006.
18. COLIN, A. A.; WOHL, M. E. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* v. 15, n. 5, p. 192-200, 1994.
19. GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). Tratamento da fibrose cística. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/tratamento-da-fibrose-cistica/>. Acesso em 13 fev 2020.
20. ATHANAZIO, R. A.; DA SILVA FILHO, L. V. R. F.; VERGARA, A. A.; et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.
21. 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.].
22. DENTON, M.; WILCOX, M. H. Antimicrobial treatment of pulmonary colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* v. 40, p. 468–474, 1997.
23. GOVAN, J. R. W.; DERETIC, V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Ver.* v. 60, p. 539– 574, 1996.
24. SMYTH, A. R.; BELL, S. C.; 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.
25. 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.
26. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) [Bula], 2015.
27. VERTEX FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. Orkambi (lumacaftor/ ivacaftor) [Bula] São Paulo, 2018.
28. DILOKTHORNSAKUL, P.; PATIDAR, M.; CAMPBELL, J. D. Forecasting the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients with Homozygous phe508del Mutation. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 20, n. 10, p. 1329–1335, 2017.
29. ESPEL, J. C.; PALAC, H. L.; BHARAT, A.; CULLINA, J.; PRICKETT, M.; SALA, M.; MCCOLLEY, S. A.; JAIN, M. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cysticfibrosisvaries by individual genotype. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 17, p. 34–42, 2018.
30. SOLEM, C.; VERA-LLONCH, M.; TAI, M.; O'CALLAGHAN, L. Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. *ISPOR 21st Annual International Meeting*, Washington, [s.d.].
31. LIOU, T. G. et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*, v. 153, n. 4, p. 345–52, fev. 2001.
32. WHITING, P. et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*, v. 18, n. 18, p. 1–106, 2014.

33. MCKONE, E. F.; GOSS, C. H.; AITKEN, M. L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*, v. 130, n. 5, p. 1441–1447, nov. 2006.
34. ROYAL BROMPTON AND HAREFIELD NHSFT. Clinical guideline 9: transplant assessment. *Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis*. [s.l.: s.n.].
35. SNELL, G. I. et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading; A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 36, n. 10, p. 1097–1103, out. 2017.
36. ANYANWU, A. C. et al. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*, v. 56, n. 3, p. 218–222, 2001.
36. ANYANWU, A. C. et al. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*, v. 56, n. 3, p. 218–222, 2001.
37. Proteostasis Therapeutics Announces New Publication on the Mechanism of Action of a Novel Class of CFTR Modulators Called Amplifiers in the *Journal of Cystic Fibrosis* | Proteostasis Therapeutics, Inc. [Internet]. [citado 18 de junho de 2020]. Disponível em: <https://ir.proteostasis.com/news-releases/news-release-details/proteostasis-therapeutics-announces-new-publication-mechanism>
38. van Koningsbruggen-Rietschel S, Conrath K, Fischer R, Sutharsan S, Kempa A, Gleiber W, et al. GLPG2737 in lumacaftor/ivacaftor-treated CF subjects homozygous for the F508del mutation: A randomized phase 2A trial (PELICAN). *Journal of Cystic Fibrosis*. março de 2020;19(2):292–8.
39. Dukovski D, Villella A, Bastos C, King R, Finley D, Kelly JW, et al. Amplifiers co-translationally enhance CFTR biosynthesis via PCBP1-mediated regulation of CFTR mRNA. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 15 de fevereiro de 2020 [citado 18 de junho de 2020]; Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199320300527>
40. Chaudary N. Triplet CFTR modulators: future prospects for treatment of cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*. 6 de dezembro de 2018;14:2375–83.
41. 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*. 14 de fevereiro de 2020;3(1):4–10.
42. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 20 de junho de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>

ANEXO

Anexo 1 - Estratégias de busca utilizadas pelo demandante

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para RS + ECR	Filtro Observacional	Filtro para econômico	
PUBMED	(("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508" [Supplementary Concept] OR "deltaF508-CFTR" OR "deltaF508-CFTR protein")) OR ("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocystic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocystic Disease" OR "Pancreas Fibrocystic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas")	("lumacaftor, ivacaftor drug combination" [Supplementary Concept] OR "ivacaftor, lumacaftor drug combination" OR "ivacaftor – lumacaftor" OR "Orkambi") OR ("lumacaftor" [Supplementary Concept] OR "VX 809" OR "VX-809") OR ("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "Kalydeco" OR "VX-770")	(search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR	("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR "Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$.mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$.mp.) OR ((unit adj cost\$.mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

			(“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT		
LILACS	("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística")	("lumacaftor" AND "ivacaftor")	-	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR

					<p>mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia"</p>
--	--	--	--	--	--

					OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CRD	(Cystic Fibrosis)	(lumacaftor) AND (ivacaftor)	-	-	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Cystic Fibrosis)	(lumacaftor) AND (ivacaftor)	-	-	-

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

Anexo 2 – Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
ppVEF1	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
IMC	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
CFQ-R	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Domínio respiratório do CFQ-R	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Concentração de cloreto no suor	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Peso	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Exacerbações pulmonares	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Anexo 3 – Fichas de avaliação crítica dos estudos analisados

Parâmetros	Boyle 2014 (BOYLE et al., 2014)	Wainwright 2015 (WAINWRIGHT et al., 2015)	Milla 2017 (MILLA et al., 2017a)	Ratjen 2017 (RATJEN et al., 2017)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Coorte 1 Lumacaftor/ivacaftor (200/125mg): 0/20 (0%) Lumacaftor/ivacaftor - 200/250mg): 1/21 (0,21%) Placebo: 0/21 (0%) Coorte 2 Lumacaftor/ivacaftor (200/250mg): 2/23 (8,69%) Lumacaftor/ivacaftor - 400/250mg): 1/21 (0,21%)	TRAFFIC Placebo: 7/187 (3,74%) Lumacaftor/ivacaftor (600/250mg): 13/185 (7,02%) Lumacaftor/ivacaftor (400/250mg): 15/187 (8,02%) TRANSPORT Placebo: 5/187 (2,67%) Lumacaftor/ivacaftor (600/250mg): 11/187 (5,88%) Lumacaftor/ivacaftor (400/250mg): 17/189 (8,99%)	Lumacaftor/ivacaftor: 4/58 (6,89%)	Placebo: 6/102 (5,88%) Lumacaftor/ivacaftor: 7/104 (6,73%)

	Lumacaftor/ivacaftor - 600/250mg): 1/21 (0,21%) Coorte 3 Lumacaftor/ivacaftor (400/250 mg): 1/11 (9,09%) Placebo: 1/4 (25%)			
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2014).

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2014).

Anexo 4 – Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE. Elaboração própria.

[Lumacaftor/ivacaftor] comparado a [placebo] para [fibrose cística]

Bibliografia: Wainwright et al., 2015 – estudos TRAFFIC e TRANSPORT

Avaliação de qualidade							Sumário de Resultados				
Nº de participantes	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com [Placebo]	Com [Lumacaftor/ivacaftor]		Risco com [Placebo]	Diferença de risco com [Lumacaftor/ivacaftor]
ppFEV1											
TRAFFIC: 559 pacientes TRANSPORT: 563	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	⊕⊕⊕○ MODERADA devido ao risco de viés	Alteração absoluta da linha de base em ppFEV1 (%) na semana 24 - Diferença média (IC 95%): TRAFFIC - LUM (600 mg/dia)/IVA (n=183): 4.0 (2.6 a 5.4) p<0.001 LUM (400 mg cada 12 h)/IVA (n=182): 2.6 (1.2 a 4.0) p<0.001 TRANSPORT - LUM (600 mg/dia)/IVA (n=185): 2.6 (1.2 a 4.1) p<0.001 LUM (400 mg cada 12 h)/IVA (n=187): 3.0 (1.6 a 4.4) p<0.001				
Exacerbação pulmonar											
TRAFFIC: 559 pacientes TRANSPORT: 563	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	⊕⊕⊕○ MODERADA devido ao risco de viés	Nº de eventos - taxa por 48 semanas TRAFFIC - LUM (600 mg/dia)/IVA (n=183): 79 (0.77) LUM (400 mg cada 12 h)/IVA (n=182): 73 (0.71) Placebo (n=187): 139 (1.18) TRANSPORT - LUM (600 mg/dia)/IVA (n=185): 94 (0.82) LUM (400 mg cada 12 h)/IVA (n=187): 79 (0.67) Placebo (n=371): 251 (1.14)				

Segurança

TRAFFIC: 559 pacientes TRANSPORT: 563	grave ^a	não grave	não grave	não grave	-	⊕⊕⊕○ MODERADA devido ao risco de viés	<u>Qualquer evento adverso relatado</u> LUM (600 mg/dia)/IVA (n=369): 356 (96.5) LUM (400 mg a cada 12 h)/IVA (n=369): 351 (95.1) Placebo (n=370): 355 (95.9) <u>Descontinuação do regime de estudo por causa de um evento adverso</u> LUM (600 mg/dia)/IVA (n=369): 14 (3.8) LUM (400 mg a cada 12 h)/IVA (n=369): 17 (4.6) Placebo (n=370): 6 (1.6) <u>Pelo menos um evento adverso grave</u> LUM (600 mg/dia)/IVA (n=369): 84 (22.8) LUM (400 mg a cada 12 h)/IVA (n=369): 64 (17.3) Placebo (n=370): 106 (28.6)
---	--------------------	-----------	-----------	-----------	---	--	--

ppFEV1: porcentagem preditiva do volume expiratório forçado em 1 segundo

IC: intervalo de confiança

LUM: lumacaftor

IVA: ivacaftor

EXPLICAÇÕES

a. Potenciais conflitos de interesse. Não há detalhes sobre o processo de randomização e garantia do sigilo de alocação.

