



Brasília, DF | Agosto de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 844

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Henry Dan Kiyomoto - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thais Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates Sacramento - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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 DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA, apresentado pela busca do demandante.....	22
Figura 2. Forest plot de ppVEF1 da terapia de combinação tripla versus placebo triplo em pacientes com genótipo F/FM.(27)	24
Figura 3. Forest plot da concentração de cloreto no suor da terapia de combinação tripla <i>versus</i> placebo triplo em pacientes com genótipo F/FM.....	25
Figura 4. Forest plot do CFQ-R da terapia de combinação tripla <i>versus</i> placebo triplo para pacientes com genótipo F/FM	25
Figura 5. Forest plot de ppVEF1 da terapia de combinação tripla <i>versus</i> controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para genótipo F/F.....	26
Figura 6. Forest plot da concentração de cloreto no suor da terapia de combinação tripla <i>versus</i> controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para o genótipo F/F.....	26
Figura 7. Forest plot do CFQ-R da terapia de combinação tripla <i>versus</i> controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para F/F.....	27
Figura 8. <i>Forest plot</i> de qualquer evento adverso da terapia de combinação tripla <i>versus</i> (A) placebo triplo em mutações F/FM e (B) controle ativo em todas as mutações.....	28
Figura 9. Resultados dos desfechos avaliados ao longo de 24 semanas.....	29
Figura 10. Efeito do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor na porcentagem do VEF1 previsto da linha de base até a semana 48.....	32
Figura 11. Gráfico da ferramenta RoB 2.0 para avaliação do risco de viés das evidências consideradas.....	33
Figura 12. Esquema do modelo de microssimulação construído pelo demandante.....	40
Figura 13. Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz, com base na população dada pela REBRAFC.....	42
Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA versus padrão de tratamento para a população geral ponderada.....	63
Figura 15. Gráfico de dispersão para a análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA versus padrão de tratamento - população ponderada.....	64
Figura 16. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para ELX/TEZ/IVA versus padrão de atendimento para a população ponderada.....	64
Figura 17. Validação do modelo: mortalidade estimada em 5 anos modelada <i>versus</i> observada em estudo do mundo real.....	89
Figura 18. Diagrama Tornado dos resultados da análise de sensibilidade determinística, composto pelo no preço de R\$ 36.169,10.....	90
Figura 19. Gráfico de dispersão dos resultados da análise de sensibilidade probabilística, composto pelo no preço de R\$ 36.169,10.....	91
Figura 20. Curva de aceitabilidade – Probabilidade de custo efetividade x disposição a pagar, composto pelo no preço de R\$ 36.169,10.....	91
Figura 21. Frequência de outros medicamentos para FC citados pelos participantes da Consulta Pública nº 18/2023.....	100

Figura 22. Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 18/2023 – Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação no gene F508del no gene CFTR.....	103
Figura 23:Cadeia de descontos sobre Preços Lista sem impostos R\$ por caixa (PF e PMVG) ofertado pelo demandante.	105

Lista de tabelas

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.	20
Tabela 2. Características dos estudos incluídos	23
Tabela 3. Percentual para cada subgrupo de mutações F508del CFTR.....	41
Tabela 4. Inputs do modelo para aumento agudo em ppVEF1 da linha de base durante o período de teste.	45
Tabela 5. Inputs do modelo para mudança anual dependente da idade em ppVEF1.	46
Tabela 6. Redução de longo prazo na taxa de declínio do ppVEF1 para pacientes em tratamento com modulador de CFTR (idade de 6-11 e ≥12 anos). (78).....	46
Tabela 7. Inputs no modelo para taxa de exacerbações pulmonares dos moduladores de CFTR em pacientes com idade ≥12 anos (não calibrados e calibrados).	47
Tabela 8. Inputs de alteração aguda do escore-z de peso para idade.	48
Tabela 9. Incidência de diabetes relacionada à FC por pessoa-ano.	51
Tabela 10. Taxa anual de descontinuação no tratamento da FC com ELX/TEZ/IVA e IVA.	52
Tabela 11. Adesão ao tratamento durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.....	53
Tabela 12. Taxas anuais de eventos adversos por genótipo e comparador para pacientes que iniciaram o tratamento em idades ≥12 anos.....	54
Tabela 13. Taxas anuais de eventos tratamento entre 6 e 11 anos de idade.	54
Tabela 14. Custo anual do tratamento com ELX/TEZ/IVA (Trikafta®)	55
Tabela 15. Custos de farmacoterapia no uso de moduladores de CFTR e tratamento padrão.	57
Tabela 16. Custo anual de monitoramento dos pacientes conforme grupo de tratamento.	57
Tabela 17. Custo do evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1	58
Tabela 18. Custo do transplante de pulmão e do acompanhamento dos transplantados	58
Tabela 19. Custo por evento adverso.....	59
Tabela 20. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação de utilidade.	61
Tabela 21. Resultados de custo-efetividade do ELX/TEZ/IVA para os pacientes elegíveis para a população geral ponderada.	63
Tabela 22. Resultados de custo-efetividade do caso base em todos os genótipos e comparadores.	65
Tabela 23. Projeções da população brasileira do IBGE para os anos de 2019 a 2027 e TCAC calculado para o período.	67
Tabela 24. Pacientes com fibrose cística igual ou maiores de 6 anos de idade, elegíveis ao tratamento, ajustados de acordo com REBRAFC 2019.	67
Tabela 25. <i>Market share</i> para o cenário sem ELX/TEZ/IVA.	68
Tabela 26. <i>Market share</i> para o cenário com ELX/TEZ/IVA.....	68
Tabela 27. Projeção da população por genótipo sem ELX/TEZ/IVA.	69
Tabela 28. Projeção da população por genótipo com a introdução do ELX/TEZ/IVA, seguindo market-shera estimado pelo demandante.	69
Tabela 29. Descontinuação do paciente para moduladores CFTR em cenários atuais e futuros.	69
Tabela 30. Resumo dos custos para tratamento padrão, IVA e ELX/TEZ/IVA.	71
Tabela 31. Resultados do impacto do tratamento de FC atual, sem ELX/TEZ/IVA (em R\$).	71
Tabela 32. Resultados do impacto do tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA (em R\$).....	71

Tabela 33. Impacto incremental com o reembolso de ELX/TEZ/IVA (em R\$).	72
Tabela 34. Tabela com o número de pacientes e o valor de cada tratamento	Erro! Indicador não definido.
Tabela 35. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 18/2023 de acordo com a origem.	83
Tabela 36. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 18/2023 por meio do formulário técnico científico.	84
Tabela 37. Tabela com estudos que foram citados e/ou anexados ao longo da consulta pública no formulário técnico-científico.	85
Tabela 38. Tabela com novo valor da tecnologia, ELX/TEZ/IVA (Trikafta®) comparado a proposta inicial.....	89
Tabela 39. Volume de caixas a ser comprado em cada ano, para mudança no valor de caixas adicionais.	89
Tabela 40. Resultados da análise de custo-efetividade, composto pelo no preço de R\$ 36.169,10	90
Tabela 41. Resultados da análise de custo-efetividade, composto pelo no preço de R\$ 33.577,83.	90
Tabela 42. Impacto Orçamentário incremental com o reembolso de ELX/TEZ/IVA (em R\$) considerando novo preço proposto pelo demandante.....	92
Tabela 43. Análise do impacto orçamentário.....	Erro! Indicador não definido.
Tabela 44. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 18/2023 de acordo com a origem.	96

Lista de quadros

Quadro 1. Definições e abreviações utilizadas dos genótipos do CFTR	16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	18
Quadro 3. Preço da tecnologia proposto pelo demandante	19
Quadro 4. Custo anual de tratamento com ELX/TAZ/IVA.	19
Quadro 5. Síntese dos estudos analisados e selecionados como evidência clínica	22
Quadro 6. Avaliação do GRADE, pacientes com fibrose cística (heterozigótico) com mutação em um alelo p508del, Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA) vs Placebo.	35
Quadro 7. Avaliação do GRADE, pacientes com fibrose cística (hemizigótico) com mutação em dois alelos p508del (F/F), Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA) vs comparador ativo (TEZ/IVA).	36
Quadro 8. Avaliação do GRADE, pacientes com fibrose cística (hemizigótico) com mutação em dois alelos p508del (F/F), com idade entre 6 e 11 anos. Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA) vs Placebo.	37
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	38
Quadro 10. Variáveis preditoras de sobrevida no modelo proporcional de Cox de Liou et al. (2001) (57) e respectivos coeficientes.....	43
Quadro 11. Tecnologia em desenvolvimento para tratamento da fibrose cística em pessoas com 6 anos de idade ou mais, com ao menos uma mutação F508DEL no gene regulador de condução transmembrana (CFTR).	78
Quadro 12. Argumentos favoráveis à incorporação do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com seis anos de idade ou mais com ao menos uma mutação F508del no gene CFTR no SUS, presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 18/2023.....	97
Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 18/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos /dificuldades relativas à tecnologia avaliada.	98
Quadro 14. Efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos de outras tecnologias para a condição de saúde apontados nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 18/2023.....	100

Sumário

1. Apresentação	10
2. Conflito de Interesse	10
3. Resumo executivo	11
4. Introdução.....	15
5. Ficha técnica da tecnologia.....	18
5.1. Preço proposto para incorporação	19
6. Evidências clínicas	20
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	20
6.2. Evidências clínicas	23
6.3 Avaliação da qualidade das evidências – risco de viés.....	33
7. Evidências econômicas	38
7.1 Avaliação econômica	38
7.1.1 Objetivos	39
7.1.2 Métodos.....	39
7.1.2.1 Comparadores.....	39
7.1.2.2 Desconto e Análise de Cenários.....	39
7.1.2.3 Estrutura do Modelo.....	40
7.1.2.4 Inputs do modelo.....	41
7.1.2. Custos.....	55
7.1.3. Análise de sensibilidade	62
Análise de sensibilidade determinística.....	62
Análise de sensibilidade probabilística	62
7.2. Resultados da análise de custo-efetividade.....	62
7.3 Impacto orçamentário.....	66
8. Recomendações de outras agências de ATS.....	77
8.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido	77
8.2. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) - Canadá	77
8.4. Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia.....	77
8.5. Haute Autorité de Santé (HAS) - França.....	77
8.6. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Itália.....	77
9. Monitoramento do horizonte tecnológico	78
10. Considerações finais	79
11. Perspectiva do paciente.....	80
12. Recomendação preliminar da Conitec.....	82
13. Consulta pública.....	83

13.1 Contribuições técnico-científicas	83
13.2 Contribuições sobre experiência pessoal ou opinião	96
13.3. Avaliação global das contribuições	104
14. Recomendação final da Conitec.....	106
15. Decisão.....	107
16. Referências bibliográficas	108

1. Apresentação

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 16/09/2022 pela empresa Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. Conflito de Interesse

Os autores declararam não possuir conflitos de interesse com o tema.

3. Resumo executivo

Tecnologia: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta®)

Indicação: Tratamento da fibrose cística em pacientes que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), com idade ≥ 6 anos.

Demandante: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença rara grave que afeta crianças causando redução significativa da qualidade de vida. O gene CFTR, que codifica uma proteína reguladora da condutância transmembrana do íon cloreto, é afetado na FC, pois essa proteína está ausente ou sua atividade é reduzida. A doença acomete vários sistemas do corpo, porém a manifestação clínica primária é a do sistema respiratório. O envolvimento pulmonar causado por inflamação persistente e infecções respiratórias é responsável pelo aumento da morbimortalidade. O Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), um modulador da proteína CFTR, foi aprovado em março de 2022 pela ANVISA para pacientes com idade ≥ 6 anos e com pelo menos uma mutação do gene F508del-CFTR. Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado pelo Ministério da Saúde não recomenda tratamento específico para pacientes com essa mutação.

Pergunta: O uso de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor apresenta eficácia, segurança e custo-efetividade no tratamento de indivíduos com fibrose cística a partir de 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR da fibrose cística?

Evidências clínicas: O tratamento com ELX/TEZ/IVA em pacientes com FC com idade igual ou superior a 12 anos foi avaliado por 6 ensaios clínicos, cinco tinham ELX/TEZ/IVA como intervenção e o grupo comparador ativo com ivacaftor ou ivacaftor+tezacaftor, com baixo risco de viés que foram sintetizados em uma metanálise, e em outros dois ensaios mostraram o benefício para a população de 6 a 11 anos, ambos para pacientes com FC com pelo menos uma mutação do gene F508del-CFTR. Os resultados desses estudos mostraram que ELX/TEZ/IVA pode ser considerado seguro e bem tolerado, proporcionando benefícios clínicos no percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF1) e que consequentemente diminuíram a frequência das exacerbações pulmonares, desfechos estes que foram usadas para projetar anos de vidas ganhos com qualidade de vida. Os dados de seguimento de longo prazo, para a função pulmonar, indicam que pode haver manutenção do benefício sem que ocorra perda da função pulmonar para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA de forma contínua.

Avaliação econômica: O demandante apresentou um modelo de custo-efetividade, que resultou em uma sobrevida mediana incremental estimada de 6,04 anos considerando o horizonte temporal de toda a vida. A análise também forneceu anos de vida ajustados por qualidade (QALY) incrementais de 7,1, resultando em uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 912.013 por ano de vida ganho e de R\$ 771.132 por QALY. Devido à condição crônica e ao longo benefício de sobrevida, o demandante propôs uma análise de cenário de com taxas de desconto de 5,0% para custo e 1,5% para desfechos de saúde, resultando em uma RCEI de R\$ 293.551 por ano de vida ganho e de R\$ 319.423 por QALY. No entanto, estes pressupostos utilizados, no ajuste de desconto, não estão de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, além disso, a análise de sensibilidade demonstrou que as taxas de desconto são os parâmetros do modelo que mais podem impactar nos resultados do estudo, por tanto, recomenda-se não considerar a análise de cenários proposta pelo demandante.

Análise de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerou a população com FC com > 6 anos projetados a partir dos dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) de 2019 e considerou que 920 pacientes seriam elegíveis para o uso de ELX/TEZ/IVA no primeiro ano, totalizando 1.224 pacientes ao final de 5 anos. O estudo estimou um impacto orçamentário incremental variando de R\$ 354-431 milhões por ano e de 1,99 bilhões em 5 anos, em relação ao cenário de referência com o tratamento padrão ou ivacaftor, sob o pressuposto de um compartilhamento de mercado de 54% até 74% em 5 anos, sobre a prevalência da população alvo no Brasil.

Recomendações Internacionais: O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido não tem parecer publicado no momento. A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), tem

recomendação a favor, condicionada ao atendimento de pelo menos um dos benefícios clínicos esperados, e foi mencionado o elevado custo da tecnologia. A Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) emitiu sua recomendação a favor para a listagem no *Pharmaceutical Benefit Scheme* (PBS) e o preço foi mencionado, tendo a instituição afirmado que poderia ser colocado dentro de uma faixa aceitável de RCEI com uma redução de preço. A Scottish Medicines Consortium (SMC) da Escócia até o momento, não tem parecer publicado. A Haute Autorité de Santé (HAS) da França recomendou a incorporação. A Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – Itália, aprovou o reembolso do ELX/TEZ/IVA.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi identificada uma tecnologia potencial para o tratamento da fibrose cística em pessoas com 6 anos de idade ou mais, com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana, o vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor, um modulador e estimulador do gene CFTR, com término dos estudos previsto para 2024 a 2026.

Considerações finais: As evidências de eficácia são baseadas em revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que apresentam baixo risco de viés, que geram forte confiança que o verdadeiro efeito esteja próximo do que foi estimado, para os desfechos intermediários, e, que foram usados para extrapolar os benefícios de desfechos duros. Estudos de mundo real suportam os resultados observados nos ensaios clínicos e apontam para a segurança aceitável, mesmo com os diversos efeitos adversos apresentados. No entanto, atenção é necessária, pois as projeções com estimativas de aumento das curvas de sobrevida são baseadas em desfechos intermediários o que aumenta o grau de incerteza nesses resultados quando projetados por longo prazo, como em análises econômicas com horizonte temporal de toda a vida (*Lifetime*). Na análise de custo-efetividade, com modelagem de microsimulação, é notório o esforço em carregar o maior número de dados que poderiam interferir na doença. No entanto, dados de qualidade são necessários para este tipo de modelagem e as extrapolações realizadas geram incerteza sobre o resultado obtido. Ponto de reflexão deve ser feita na análise de cenário proposto pelo demandante, para o desconto de 5,0% nos custos e 1,5% nos desfechos de saúde, que resultou em valores de RCEI três vezes menor. Ponto sensível da análise, verificado na análise de sensibilidade, e que foge das atuais recomendações de uso de desconto do Ministério da Saúde. Na análise de impacto orçamentário, a utilização de demanda aferida, advindo de um centro especializado (REBRAFC) incorpora robustez na projeção realizada, e, os resultados mostraram que o impacto ano a ano do tratamento com ELX/TEZ/IVA variou de R\$ 354 a R\$ 430 milhões, com impacto total acumulado de 5 anos estimado em R\$ 1,99 bilhão, com *Market share* de 54% a 74% ao longo dos 5 anos. E mesmo com os benefícios de diminuir as hospitalizações, carga de tratamento, exacerbações pulmonares, e uma possível redução da necessidade de transplante de pulmão precoce, e retardar a doença pulmonar avançada, os valores do impacto orçamentário mostram que a tecnologia pode ter impacto importante sobre o orçamento do SUS.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública de número 03/2023, para participar da Perspectiva do Paciente, ficou aberta entre 13 e 16 de fevereiro de 2023. Em seu relato, o participante contou que foi diagnosticado com FC aos 6 meses e que durante toda a vida precisou se submeter a um tratamento. Contou que sentia muita dor de cabeça e expelia uma secreção verde-escura. Como tinha muita secreção, todo dia tinha de sentar-se por cerca de 30 minutos para tossir e expectorar. Precisava fazer fisioterapia todos os dias, senão tinha febre, o pulmão enchia de secreção e com isso precisava usar antibiótico oral ou venoso. Disse que sentia muito medo e vivia para se tratar, para evitar internações e uso de antibiótico. Chegou a ter indicação de transplante. Em 2022, o participante iniciou o uso do medicamento em avaliação. A produção de muco diminuiu e se tornou fluida. Estabilizou a saturação e a frequência cardíaca. Não apresentou mais picos de temperatura. Passou a conseguir realizar, sem esforço, atividades cotidianas como andar e tomar banho, que antes lhe traziam cansaço. Diminuiu a ansiedade e com isso não precisou usar mais medicamento para depressão. As dores crônicas sumiram e com isso foi capaz de parar com uso do remédio que tomava para esta finalidade. Com a melhora, passou a fazer coisas simples que antes não conseguia como deitar-se para ver TV, frequentar academia. Em novembro de 2022, houve a interrupção do fornecimento do medicamento. Com isso, os sintomas rapidamente voltaram: ocorreu elevação da temperatura, precisou retomar o uso contínuo de medicamentos, voltou a tosse, a perda de apetite e de peso, a secreção aumentou, houve queda da saturação, hemoptise... precisou parar a academia e voltar a fazer fisioterapia todos os dias.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 117ª Reunião Ordinária, no dia 29 de março de 2023, deliberou por decisão de maioria simples recomendar a não incorporação no SUS do ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística, em pacientes ≥ 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. Os membros da Conitec consideraram que as evidências são robustas e refletiram os aspectos clínicos descritos pela contribuição da perspectiva do paciente, que mostram os benefícios clínicos disruptivos que o medicamento pode trazer para os pacientes. No entanto, debate sobre os aspectos econômicos foi colocado, e que frente a tecnologias de grande magnitude de efeito, é necessário maior discussão e diálogo com todos os atores envolvidos, a população, a indústria e o governo. Salientaram que tecnologias de alto custo, como ELX/TEZ/IVA, principalmente em países como o Brasil, não são compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS, e, portanto, não é possível e responsável viabilizar o acesso, de forma sustentável, a este tratamento. Neste sentido, provoca-se discussão em relação aos resultados da razão de custo-efetividade incremental apresentada e que não é provável de ser custo efetiva e o impacto orçamentário incremental pode afetar de forma significativa o orçamento do SUS.

Consulta pública: CP nº18/2023, realizada 25/05 a 13/06/2023, recebeu 3.140 contribuições, sendo a maioria sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Nas contribuições de experiência e opinião, a maioria dos participantes posicionaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada. Entre os argumentos favoráveis à incorporação do ELX/TEZ/IVA no SUS foram mencionados os benefícios clínicos, a dificuldade de acesso ao medicamento em virtude do alto custo, o direito à vida e à saúde e o dever prestacional do Estado em fornecer medicamentos de alto custo. Entre os efeitos positivos da tecnologia avaliada, foram apontados melhora sistêmica e duradoura do quadro clínico, controle da progressão da doença, melhora da qualidade de vida do paciente, diminuição das exacerbações da FC e redução da sobrecarga terapêutica. De outro lado, a dificuldade de acesso e a ocorrência de eventos adversos leves foram mencionados como efeitos negativos. No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes citaram uso associado de diferentes medicamentos, suplementos alimentares, procedimentos e produtos. A melhora dos sintomas (temporária) e da qualidade de vida foram apontadas como efeitos positivos e facilidades, em contraponto, a progressão da doença e os eventos adversos foram referidos como principais resultados negativos associados a essas tecnologias de saúde. Nas contribuições técnico-científica, houve 201 contribuições, sendo que a maioria foram descrições sem material técnico anexado ou referenciado. Em relação a evidências científicas, foram identificados 15 estudos, sendo que 13 não cumpriram os critérios de inclusão. Como evidência adicional, o estudo de Bower e cols.(2023) analisou uma coorte norte-americana com mais de 16 mil pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA, e mostrou manutenção dos benefícios e segurança até 2 anos de exposição. Além disso, estudo de McGarry e cols. mostrou a robustez dos dados de sobrevida usados no modelo econômico. O demandante ofertou novo preço variando de R\$ 36.169,10/caixa a R\$ 33.757,83/caixa, dependendo da quantidade de caixas comprados por ano, representando um desconto de aproximadamente 50% sobre o PMVG sem impostos. Com o novo preço proposto, a nova RCU calculada foi de R\$ 570.944/AVAQ e houve uma diminuição de 44,1% no resultado cumulativo do impacto orçamentário estimado em 5 anos, reduzindo o impacto de R\$ 1,99 bilhões para R\$ 1,11 bilhões. Ano a ano, os custos foram reduzidos de R\$ 354-431 milhões para R\$ 196-243 milhões, até 45,1% menor que na proposta anterior.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 121ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2023, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística, em pacientes ≥ 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia. Para essa recomendação, os membros do Comitê entenderam que, apesar de a ICER estar acima do limiar de custo efetividade, este não é o único aspecto a ser considerando para incorporação de uma tecnologia em saúde. Outros aspectos como a magnitude do efeito da tecnologia e os benefícios clínicos disruptivos, como a saída de paciente da fila de transplantes, o benefício na qualidade de vida do paciente e o potencial de mudança na história natural da doença são fatores que sobressaíram frente ao resultado de custo efetividade. Além disso, representantes de pacientes dissertaram e apresentaram dados de segurança de mundo real, que também foram considerados, assim como os aspectos sociais e éticos apresentados na consulta pública. O Comitê considerou também o fato de o cenário organizacional atual da assistência à doença permitir o monitoramento dos benefícios

clínicos e que esse monitoramento deveria ser de acordo com critérios a serem estabelecidos em Protocolo Clínico. Em relação ao impacto econômico significativo que a tecnologia pode causar ao orçamento do SUS, considerou-se responsável que a recomendação de incorporação fosse favorável se condicionada ao monitoramento econômico. Isso porque caso o número de pacientes por ano que utilizarão o medicamento extrapole o estimado neste relatório de incorporação, recomenda-se ao Ministério da Saúde uma negociação de preços com base em acordo de preço por volume, haja vista que a empresa ofereceu desconto vinculado ao volume para esta incorporação.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística, em pacientes ³ 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia, publicada no Diário Oficial da União nº 171, seção 1, página 113, em 06 de setembro de 2023.

Compêndio econômico:

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	R\$101.257,09 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 36.169,10 (Preço inicial) R\$ 33.757,83* (Desconto adicional, após compra de número de caixas iniciais em cada ano, Tabela 39)
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	64,28% (Preço inicial) 66,66%* (Com desconto adicional)
Custo de tratamento por paciente	R\$ 471.645,06 / ano (Preço inicial) R\$ 440.202,10 / ano (Com desconto adicional)
RCEI final	R\$ 576.521 / AVAQ
População estimada	920 no 1º ano e 1.224 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$ 243.327.233 no 1º ano e R\$ R\$ 236.163.002 no 5º ano

* desconto adicional= este valor com desconto é para compras que superarem um número específico de caixas compradas em cada ano.

4. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, multissistêmica e com impacto significativo na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes (1,2). Estima-se que existam mais de 90.000 doentes com FC no mundo (3), e a incidência no Brasil é amplamente variável, conforme a região geográfica e o grau de miscigenação populacional, sendo entre 1:1.000 nos estados da região sul até 1:10.000 em São Paulo (4). Dados da triagem neonatal de Santa Catarina mostram a incidência de FC variando entre 1:6.165 e 1:3.684 nos anos de 2004 a 2008 (5).

Cerca de 6.000 pacientes estão atualmente cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), base de dados proveniente da atuação de profissionais da saúde de mais de 50 centros de referência (CR) distribuídos pelo País. O REBRAFC mostra uma distribuição heterogênea de pacientes no País, com maior número de casos nas regiões sudeste e sul (68% dos casos). O número de novos diagnósticos tem oscilado entre 250 e 300 casos por ano. A maioria dos pacientes brasileiros é jovem, com mediana de idade de 12,7 anos, mas o número de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos vem crescendo, compreendendo mais de 25% do total de casos em 2018 (6).

A classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10) identifica a FC com os seguintes códigos: E84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares, E84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais, E84.8 Fibrose cística com outras manifestações.

A fisiopatologia da FC decorre de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), codificador da proteína *CFTR*, um canal de cloreto e bicarbonato presente na superfície apical das células epiteliais do organismo e que bombeia substratos de forma ativa através das membranas. Defeitos na sua síntese ou função resultam em manifestações clínicas variáveis, incluindo insuficiência pancreática exócrina e má absorção de nutrientes, doença pulmonar crônica progressiva, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução significativa da expectativa de vida dos pacientes (2,7–9).

Existem diversas mutações identificadas no gene *CFTR*, e as apresentações clínicas são dependentes desses defeitos quantitativos ou qualitativos, que exigirão soluções terapêuticas específicas (2,10).

As mutações do gene *CFTR* são categorizadas em seis classes distintas e, apesar dos critérios elaborados da classificação, a maioria das mutações não pertence exclusivamente a uma única classe, como a mutação F508del, que será foco desta análise crítica para incorporação no SUS.

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de FC publicado pelo Ministério da Saúde (11) descreve que o diagnóstico deve começar a partir da triagem neonatal (teste do pezinho) e que quando níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR) em duas dosagens estão elevados, o teste do suor deve ser solicitado e em casos inconclusivos, encaminhamento a um centro de referência deve ser feito para adição de teste adicionais, como por exemplo o teste genético.

O teste genético para a identificação das variantes no gene *CFTR* é preconizado para todos os pacientes com diagnóstico de FC (teste do suor positivo ou indeterminado) (12,13).

Com o surgimento dos medicamentos moduladores da função da proteína *CFTR*, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes com pelo menos 6 anos de idade que podem se beneficiar dessas tecnologias (12,13). Um grande aumento do conhecimento sobre o perfil genético dos pacientes ocorreu no Brasil nos últimos anos. Atualmente, cerca de 80% dos pacientes cadastrados na base de dados do REBRAFC contaram com estudo de genotipagem (14). Abaixo, podemos verificar as definições e abreviações utilizadas dos genótipos do *CFTR*, no Quadro 1.

Quadro 1. Definições e abreviações utilizadas dos genótipos do *CFTR*

Abreviações	Definição
F508del/F508del (F/F)	Homozigoto para a mutação <i>F508del-CFTR</i>
F508del/F508del (F/FM)	Heterozigoto para a mutação <i>F508del-CFTR</i> e outra mutação que não produz a proteína <i>CFTR</i> ou não responde aos moduladores do <i>CFTR</i> (função mínima)
F508del/F508del (F/FR)	Heterozigoto para a mutação <i>F508del</i> com uma mutação associada com a atividade residual da proteína <i>CFTR</i> (função residual)
F508del/Gating (F/G)	Heterozigoto para a mutação <i>F508del</i> e com a mutação <i>gating</i>

O PCDT de FC (11) preconiza acompanhamento dos pacientes em centro de referência (CR) por equipe multidisciplinar logo após o diagnóstico ou durante o processo de investigação após a triagem neonatal, já que, frequentemente, os testes do suor são realizados em laboratórios ligados a esses centros.

Além do tratamento não medicamentoso como a fisioterapia, exercícios físicos e o acompanhamento nutricional, o PCDT de FC(11), faz referência ao uso dos seguintes medicamentos para o tratamento da doença: alfadornase, pancreatina, tobramicina e também inclui um modulador da proteína *CFTR*, o ivacaftor, que é um potencializador da proteína *CFTR*, atuando como um facilitador do transporte de cloreto ao aumentar a probabilidade de abertura do canal, com efeito dependente da quantidade de proteína *CFTR* na superfície celular e de sua responsividade à ação do fármaco. O ivacaftor foi avaliado pela Conitec em 2020 e teve recomendação favorável à incorporação ao SUS para tratamento de pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R125(15).

A associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) foi avaliada e não recomendada pela Conitec por insuficiência de evidências clínicas quanto ao benefício desse medicamento em comparação ao que já é ofertado pelo SUS e elevada razão de custo-efetividade incremental(16).

O bom manuseio da doença tem como benefícios esperados o crescimento e desenvolvimento saudável, a melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, manutenção da saúde respiratória e nutricional, aumento da sobrevida, e a redução de exacerbações e de complicações. O acompanhamento e tratamento das exacerbações pulmonares representam objetivo central no tratamento de pacientes com FC, uma vez que estão associadas a maior declínio da função pulmonar, menor qualidade de vida e pior sobrevida global (18).

Desta forma, o declínio da função pulmonar, avaliado pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), é o principal preditor independente de sobrevida na fibrose cística, considerado um parâmetro fundamental para avaliar a evolução da doença e o prognóstico (19,20). Com função pulmonar diminuída, as exacerbações pulmonares têm sido descritas por pacientes em vários estudos como os principais fatores para a piora da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) (14,21–23). Além disso, algumas análises mostraram que os custos com medicamentos e hospitalizações representam proporções substanciais das despesas médicas diretas para pacientes com FC (14).

Como a FC é uma doença progressiva sem cura, o padrão de tratamento comumente oferecido é baseado no controle de sintomas. Atualmente, o PCDT de FC publicado pelo Ministério da saúde não recomenda tratamento específico para pacientes com ao menos uma mutação f508del.

Recentemente, uma nova opção terapêutica para pacientes com FC foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que consiste na associação do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), Trikafta®. Essa combinação tripla é indicada para pacientes com idade ≥ 6 anos que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. Assim como o tezacaftor, o elexacaftor também atua como um fator de correção; no entanto, liga-se a um sítio diferente da proteína CFTR, proporcionando um efeito sinérgico na facilitação do processamento celular e tráfego de CFTR para a superfície celular, aumentando a quantidade dessa proteína no local desejado (24–26).

5. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
Nome comercial	Trikafta®
Apresentação	Disponível em comprimidos (combinação de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg; co-embalados com ivacaftor 150 mg ou, para indivíduos com peso inferior a 30 kg, combinação de elexacaftor 50 mg, tezacaftor 25 mg e ivacaftor 37,5 mg; co-embalados com ivacaftor 75 mg)
Detentor do registro	Registro sanitário MS nº1.3823.0005 para o medicamento Trikafta® no Diário Oficial de União nº 41 em 02/03/2022
Fabricante	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da fibrose cística em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).
Indicação proposta	Indivíduos com 6 anos ou mais com diagnóstico de fibrose cística que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)
Posologia e Forma de Administração	A dose diária recomendada é de dois comprimidos (elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg, ou, para pessoas com peso inferior a 30 kg, elexacaftor 50 mg, tezacaftor 25 mg e ivacaftor 37,5 mg), que devem ser administrados pela manhã, e um comprimido de ivacaftor 150 mg à noite (75 mg se indivíduos com peso inferior a 30 kg). Ambas as administrações devem ser separadas por um intervalo de 12 horas.
Preço unitário proposto	Elexacaftor 100 mg / tezacaftor 50 mg / ivacaftor 75 mg ou Elexacaftor 50 mg / tezacaftor 25 mg / ivacaftor 37,5 mg (Caixa com 84 comprimidos) R\$ 49.058,80 (preço proposto - praticado sem imposto por importação direta)

Contraindicações: Pacientes alérgicos a elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, ou qualquer outro ingrediente deste medicamento.

Cuidados e Precauções: Transaminases elevadas e lesão hepática, erupção cutânea principalmente em mulheres que estavam sob uso de anticoncepcionais. Uso concomitantemente com inibidores moderados ou potentes de CYP3A ou Indutores CYP3A. Gravidez, com categoria de risco na Gravidez: B. Lactação, não há estudos que mostrem os metabólitos excretados no leite humano. Atenção para os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas, devido a tonturas observadas em pacientes sob uso do medicamento.

5.1. Preço proposto para incorporação

O modelo de negócio que a Vertex opera no Brasil é aquele em que o governo é o importador direto dos medicamentos que possuem imunidade tributária, ou seja, o modelo comercial já praticado não contempla a aplicação de tributos. Desta forma, o demandante apresenta um desconto de aproximadamente 28% do PMVG sem tributos.

Quadro 3. Preço da tecnologia proposto pelo demandante

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem imposto ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Elexacaftor 100 mg / tezacaftor 50 mg / ivacaftor 75 mg (84 comprimidos)	R\$ 49.058,80	R\$ 68.321,11	Não foi encontrado registro de compras no BPS
Elexacaftor 50 mg / tezacaftor 25 mg / ivacaftor 37,5 mg (84 comprimidos)	R\$ 49.058,80	R\$ 68.321,11	Não foi encontrado registro de compras no BPS

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem imposto, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Nov/2022);

³ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 4. Custo anual de tratamento com ELX/TAZ/IVA.

	ELX/TEZ/IVA
Custo do medicamento	R\$ 49.058,80
Comprimidos por embalagem	84
Posologia (Comprimidos por dia)	3
Custo anual da aquisição por paciente	R\$ 639.954,53

ELX/TEZ/IVA= Elexacaftor 100 mg / tezacaftor 50 mg / ivacaftor 75 mg ou 37,5 mg (Trikafta®)

6. Evidências clínicas

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Vertex Farmacêutica do Brasil sobre a eficácia e segurança do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEX/IVA) no tratamento de indivíduos com fibrose cística que apresentam pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR, visando a incorporação ao Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Somente foram avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1, estruturada no formato PICOS.

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

População	Indivíduos com 6 anos ou mais com diagnóstico de fibrose cística que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)
Intervenção (comercial)	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®)
Comparação	Tratamento de suporte, incluindo, entre outros, solução salina hipertônica nebulizada, agentes anti-inflamatórios, tobramicina, alfadornase, pancreatina e/ou terapias moduladoras de CFTR com indicação coberta pelo Sistema Único de Saúde (SUS)
Desfechos (Outcomes)	Desfechos críticos: • Mortalidade • Função pulmonar • Qualidade de vida relacionada a saúde Desfechos importantes: • Índice de massa corporal e peso corporal • Sintomas respiratórios • Exacerbações pulmonares • Colonização bacteriana pulmonar • Frequência e severidade de infecções agudas • Necessidade de hospitalização e outros tratamentos • Capacidade/tolerância ao exercício Desfechos de segurança: • Efeitos adversos de tratamento
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas da literatura de ensaios clínicos randomizados (com ou sem metanálise), ensaios clínicos (randomizados ou não) e estudos do mundo real (estudos observacionais longitudinais com ou sem comparador, como estudos de coorte, estudos pós-comercialização ou registros de pacientes).

Pergunta: O uso de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor apresenta eficácia, segurança e efetividade no tratamento de indivíduos com fibrose cística a partir de 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR da fibrose cística?

O ivacaftor é uma tecnologia já incorporado ao SUS, no entanto, para o tratamento de pacientes sem a mutação F508del. Assim, a motivação do demandante é a incorporação da associação

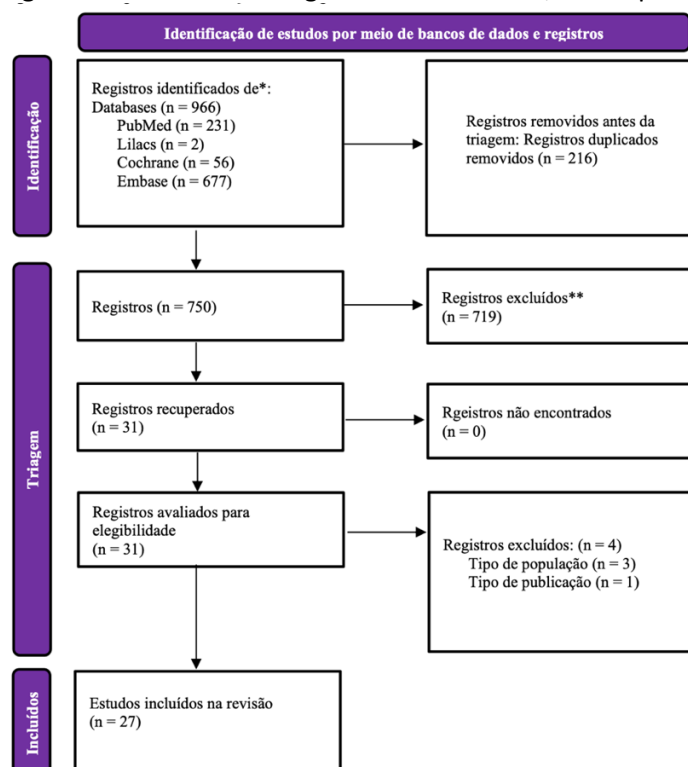
elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com idade ≥ 6 anos que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Com base na pergunta PICO estruturada acima, Tabela 1, e por meio de estratégia de busca nas bases do Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, realizada em 28 de Julho de 2022 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), o demandante selecionou 27 referências, Figura 1, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade dos estudos: estudos clínicos randomizados fase III, observacionais, prospectivos e/ou retrospectivos de longo prazo e revisões sistemáticas (com ou sem metanálise) que avaliassem a eficácia e segurança do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor no tratamento da fibrose cística de indivíduos com 6 anos ou mais com diagnóstico de fibrose cística que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Selecionou-se apenas estudos em português, inglês ou espanhol. Não foram incluídos cartas, editoriais, revisões narrativas, estudos em animais e estudos com pacientes menores de 6 anos de idade.

A estratégia de busca, realizada pelo demandante, utilizou palavras-chaves de forma ampla e adequada ao PICO. Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, realizada em 15/01/2023, para verificar a sensibilidade da busca e novas evidências. Nenhuma evidência adicional, relevante, foi identificada.

Abaixo, na Figura 1, podemos observar o fluxo da exclusão dos estudos e os motivos de sua não inclusão pelo demandante. No entanto, após análise destes estudos, foi identificado que há uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados (27) que já incluiu 6 ensaios clínicos relevantes para a análise deste relatório.

Figura 1. Fluxograma PRISMA, apresentado pela busca do demandante



No entanto, após análise da Secretaria-Executiva da Conitec, 17 estudos foram excluídos da análise da evidência e os motivos podem ser encontrados no Quadro 5.

Quadro 5. Síntese dos estudos analisados e selecionados como evidência clínica

ESTUDOS SELECIONADOS	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	EXCLUÍDOS	MOTIVOS
Gramegna et al. (2020) (17)	Revisão sistemática de ensaios clínicos	População heterogênea, intervenção heterogênea. Ensaios clínicos relevantes, relacionados ao pico, foram analisados em outra revisão sistemática
Burgel 2021 (28)	Estudo observacional	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Dimango 2021 (29)	Estudo observacional	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Douglas 2020 (30)	Estudo observacional	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Carnovale 2021 (31)	Estudo observacional	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Scully 2021 (32)	Estudo observacional	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Regard 2022 (33)	Revisão não sistemática	Os ECR incluídos já foram incluídos nesta análise
Walter 2022 (34)	Estudo observacional - Retrospectivo	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Keogh 2021 (35)	Estudo observacional - Retrospectivo	Não compatível com o PICO

Martin 2021 (36)	Survey	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Castellanos 2022 (37)	Estudo observacional	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Korten 2022 (38)	Estudo observacional	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Nichols 2021 (39)	Estudo open-label post study single Arm	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados
Miler 2022 (40)	Estudo observacional single arm	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que ensaios clínicos analisados.
Petersen 2021 (41)	Estudo observacional single arm	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia. Estudo não tem dados de segurança
Djavid 2021 (42)	Estudo observacional	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia. Estudo não tem dados de segurança
Zemanick et al., (2021) (43)	Estudo open-label, single Arm	Os ECR incluídos são fontes de maior robustez para eficácia e o tempo de seguimento também é menor que os ensaios clínicos analisados.

Após as exclusões, 9 estudos foram incluídos para análise neste relatório, sendo 6 ECR que estão sintetizados em uma revisão sistemática com metanálise, 1 ensaio clínico randomizado com população de crianças com ≥ 6 anos de idade que foi analisado separadamente e 1 revisão sistemática e 1 um estudo observacional que foram considerados para melhor entendimento dos eventos adversos. Foi aplicado um questionário de avaliação para o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, Risk of Bias 2 (Cochrane Collaboration), conforme recomendação do Ministério da Saúde (8), pelo técnico responsável. Posteriormente, a qualidade da evidência separada pelo desfecho, foi realizado por 2 colaboradores (HDK e MLPK) de forma independente, realizado através da aplicação da ferramenta GRADE (44).

6.2. Evidências clínicas

Wang e cols., 2022 (27)

Os pesquisadores conduziram uma revisão sistemática (RS) com metanálise que incluíram dados de 6 ECR para avaliar a eficácia e a segurança dos dados disponíveis da terapia de combinação tripla para pacientes com FC que apresentavam mutação Phe508del CFTR homozigoto (F/F) e heterozigoto (F/FM; F-gating/F/RM). As características dos estudos incluídos são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Autor	Ano	Cenário	Duração tratamento	Terapia tripla (TT)	Placebo/ terapia ativa	N Terapia tripla	N placebo / terapia ativa	Genótipo
Davies e cols.(45)	2018	Multicêntrico	4 sem	VX-659(400mg) TEZ (100mg) IVA (300 mg)	Triple placebo ou Placebo + TEZ (100 mg) +IVA (300 mg)	40	28	F/FM e F/F
Keating e cols. (46)	2018	Multicêntrico	4 sem	vx445(ELX)(200 mg) TEZ (100mg) TEZ (100 mg)	Triple placebo ou Placebo + TEZ (100 mg) +IVA (300 mg)	42	19	F/FM e F/F
Heijerman e cols. (47)	2019	Multicêntrico	4 sem	ELX (200mg) TEZ (100mg) IVA (300 mg)	TEZ (100mg) + IVA (300 mg)	55	52	F/F
Middleton e cols. (48)	2019	Multicêntrico	24 sem	ELX (200mg) TEZ (100mg) IVA (300 mg)	Placebo	200	203	F/FM
Barry e cols. (49)	2021	Multicêntrico	8 sem	ELX (200mg) TEZ (100mg) IVA (300 mg)	TEZ (100mg) + IVA (300mg) ou IVA (300 mg)	132	126	F-Gating / RF
Sutharsan e cols. (50)	2021	Multicêntrico	24 sem	ELX (200mg) TEZ (100mg) IVA (300 mg)	TEZ (100mg) + IVA (300mg)	87	88	F/F

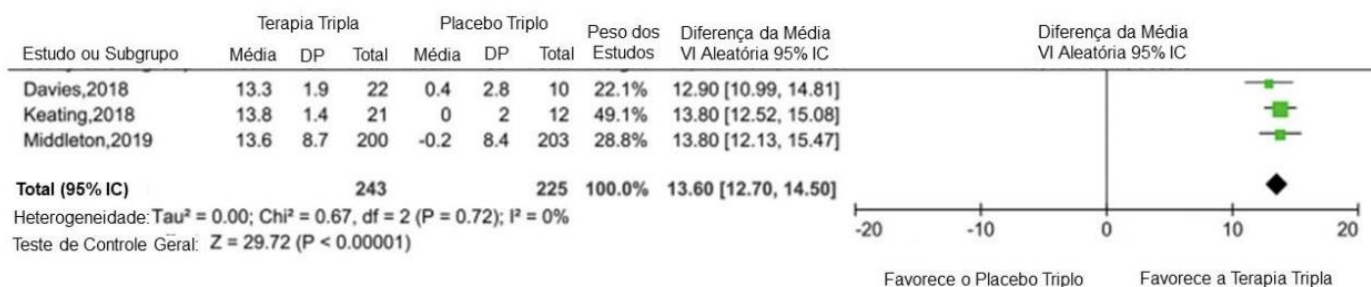
Após inclusão, todos os ensaios clínicos passaram por análise de viés e apresentaram baixo risco de viés em cinco aspectos avaliados: viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito e viés de relatório.

Os desfechos analisados foram ppVEF1, concentração de cloreto no suor, escore do domínio respiratório do questionário CFQ-R e eventos adversos.

Eficácia

Na comparação com grupo placebo, três estudos usaram pacientes com mutação heterozigoto. A estimativa combinada da mudança absoluta no ppVEF1 no grupo de terapia de combinação tripla foi significativamente maior comparado ao grupo placebo, com baixa heterogeneidade (diferença média [DM] 13,6; intervalo de confiança de 95% [IC], 12,7–14,5, I²=0 %), Figura 2.

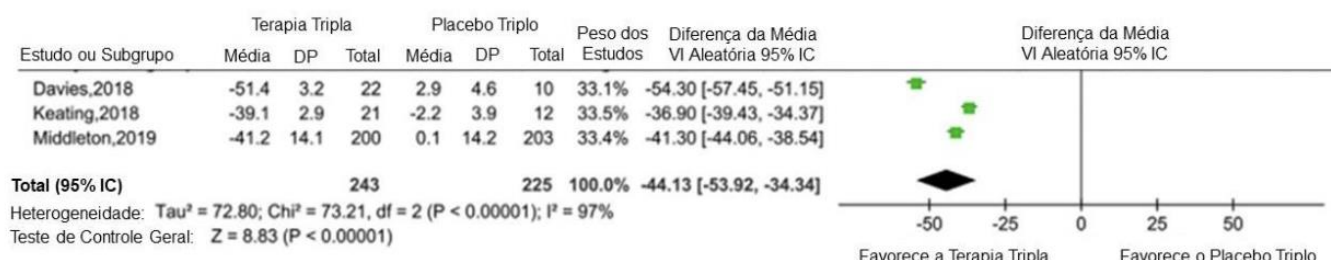
Figura 2. Forest plot de ppVEF1 da terapia de combinação tripla versus placebo tripla em pacientes com genótipo F/FM.(27)



Abreviações: ppVEF1 - percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança. Referência: Wang et al., 2022(27)

A concentração de cloreto no suor foi menor para a terapia tripla do que no grupo placebo (DM, -44,13; IC 95%, -53,92 a -34,34, $I^2=97\%$, $p<0,001$), Figura 3.

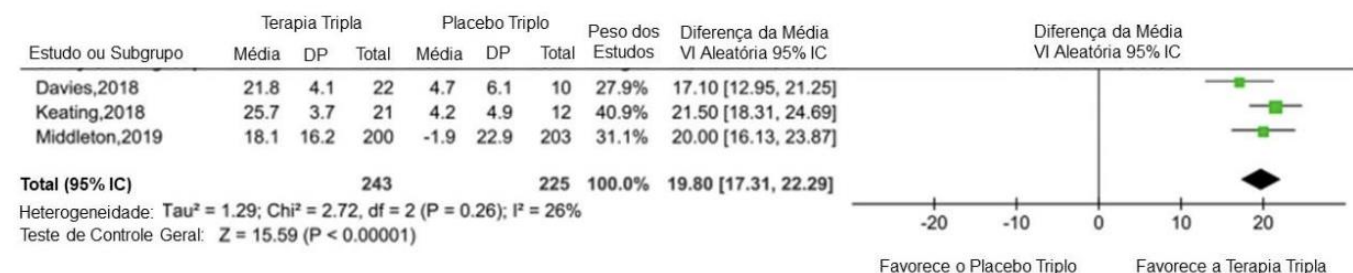
Figura 3. Forest plot da concentração de cloreto no suor da terapia de combinação tripla *versus* placebo triplo em pacientes com genótipo F/FM.



Abreviações: DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança. Referência: Wang et al., 2022(27)

O CFQ-R foi maior na terapia de combinação tripla do que no placebo triplo, com heterogeneidade incerta, Figura 4.

Figura 4. Forest plot do CFQ-R da terapia de combinação tripla *versus* placebo triplo para pacientes com genótipo F/FM

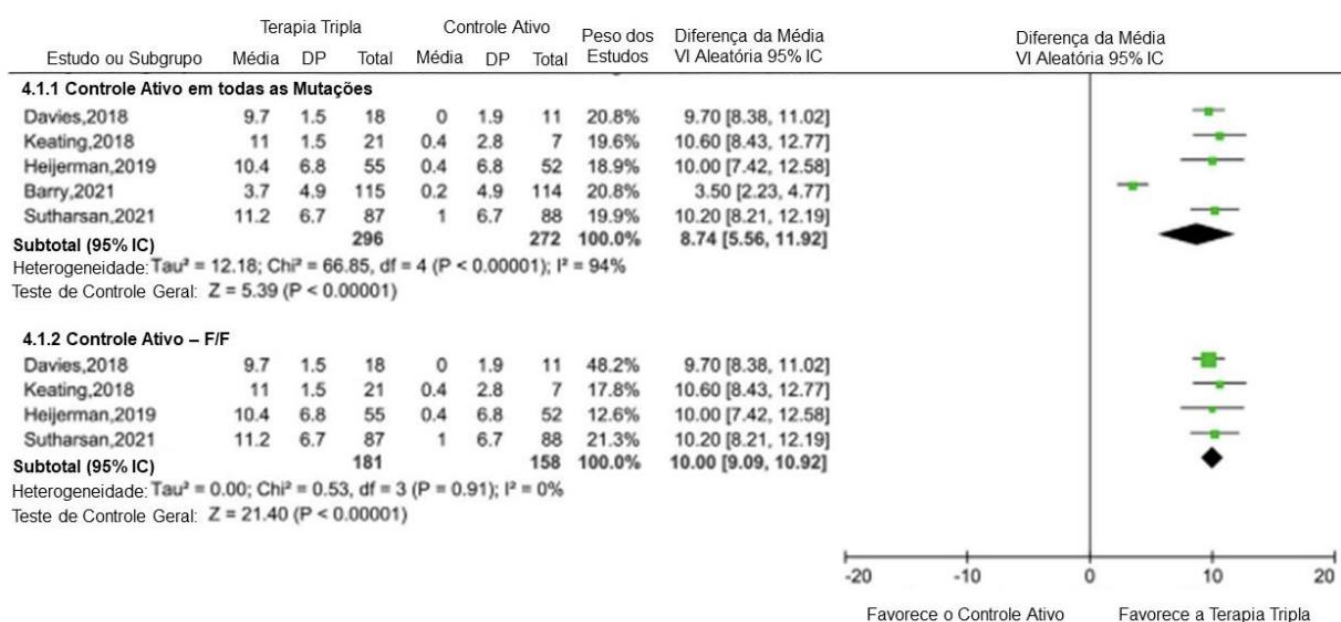


Abreviações: CFQ-R- *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC = intervalo de confiança.

Referência: Wang et al., 2022 (27)

Para a população de pacientes homozigoto, cinco estudos usaram comparadores ativos para todas as mutações. E um estudo, Barry et al., 2021 (49) incluíram pacientes F/G de mutações RF e foi excluído na análise do subgrupo de mutações F/F. Os resultados agrupados são apresentados abaixo.

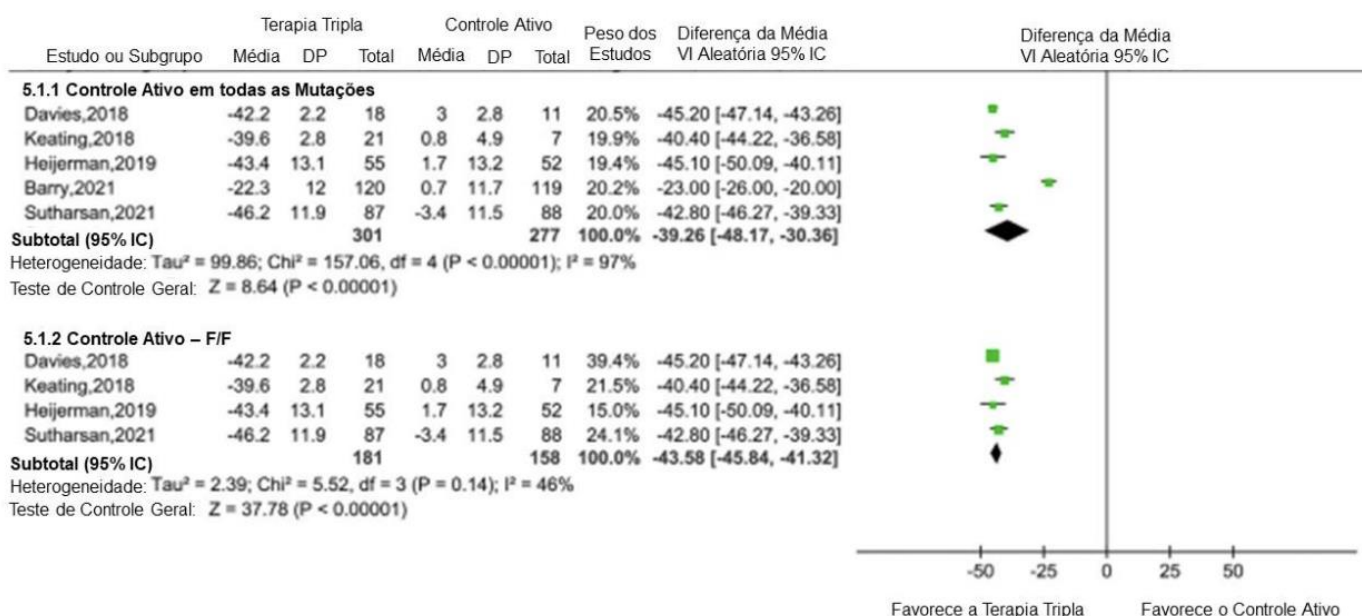
Figura 5. Forest plot de ppVEF1 da terapia de combinação tripla *versus* controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para genótipo F/F.



Abreviações: ppVEF1 - percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança. Referência: Wang et al., 2022(27)

A mudança absoluta na concentração de cloreto no suor foi menor para a terapia tripla, com alta heterogeneidade para todas as mutações (DM, -39,26; IC 95%, -48,17 a -30,36, $I^2=97\%$, $p<0,001$) e com heterogeneidade pouco clara na análise de subgrupo (DM, -43,58; IC 95%, -45,84 a -41,32, $I^2=46\%$), Figura 6.

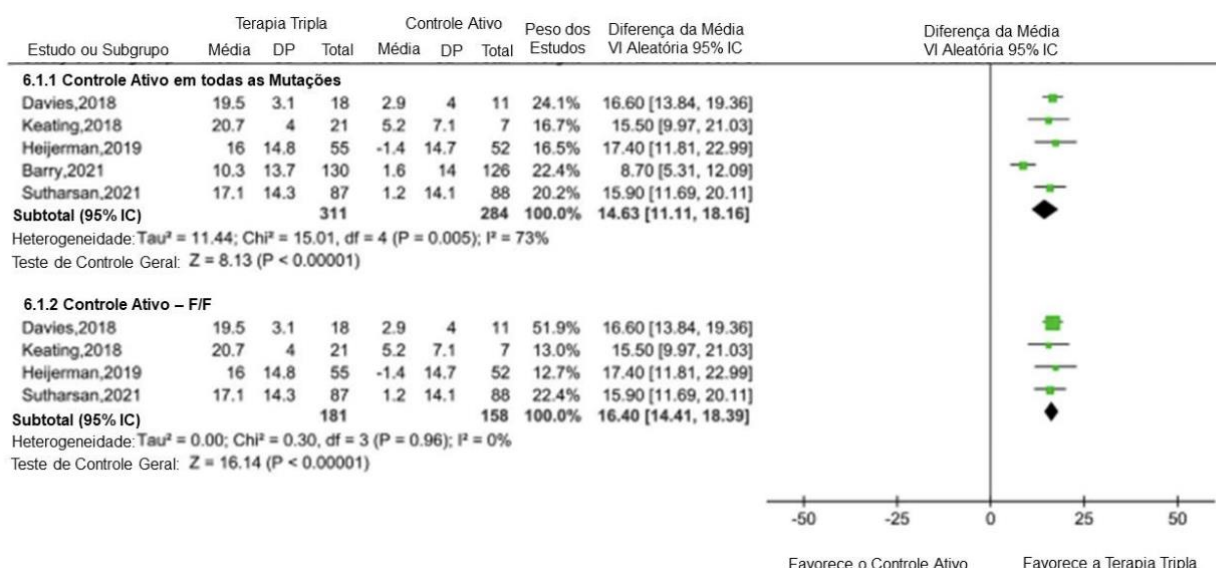
Figura 6. Forest plot da concentração de cloreto no suor da terapia de combinação tripla *versus* controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para o genótipo F/F.



Abreviações: DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança. Referência: Wang et al., 2022 (27).

Para CFQ-R, a mudança absoluta foi maior no grupo de terapia tripla do que no grupo ativo para todas as mutações (DM, 14,63; 95% IC, 11,11–18,16, $I^2=73\%$, $p=0,005$) e no F Subgrupo /F (DM, 16,40; IC 95%, 14,41–18,39, $I^2=0\%$), Figura 7.

Figura 7. Forest plot do CFQ-R da terapia de combinação tripla *versus* controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para F/F.



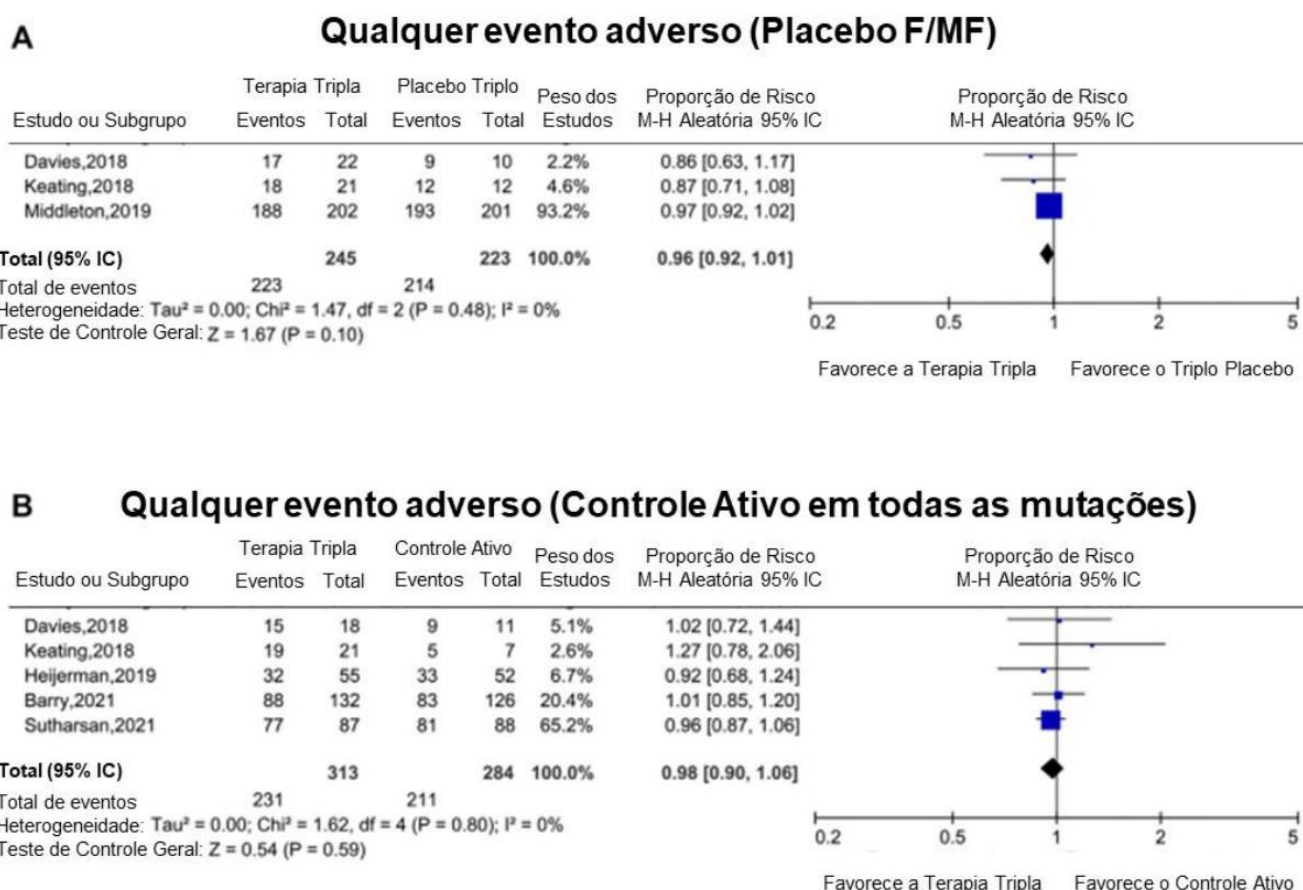
Abreviações: CFQ-R- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança. Referência: Wang et al., 2022 (27).

Segurança

Três estudos foram incluídos na análise agrupada para eventos adversos na comparação com placebo para pacientes com genótipo F/FM, e cinco estudos foram incluídos na comparação de controle ativo para todas as mutações.

A incidência combinada de quaisquer eventos adversos no grupo de terapia tripla foi quase a mesma do grupo placebo (RR, 0,96; IC 95%, 0,92–1,01, I²=0%) assim como no grupo ativo (RR, 0,98; IC 95%, 0,90–1,06, I²=0%), Figura 8. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada em todos os grupos e não foram observadas diferenças claras na descontinuação do tratamento.

Figura 8. *Forest plot* de qualquer evento adverso da terapia de combinação tripla *versus* (A) placebo triplo em mutações F/FM e (B) controle ativo em todas as mutações.



Abreviações: M-H- Mantel-Haenszel; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança. Referência: Wang et al., 2022.(27)

Além dos 6 ensaios clínicos envolvidos na RS/MA de Wang e cols. 2022(27), foram identificados mais 3 estudos que foram considerados na análise da evidência deste documento.

Mall et al. (2022) (51)

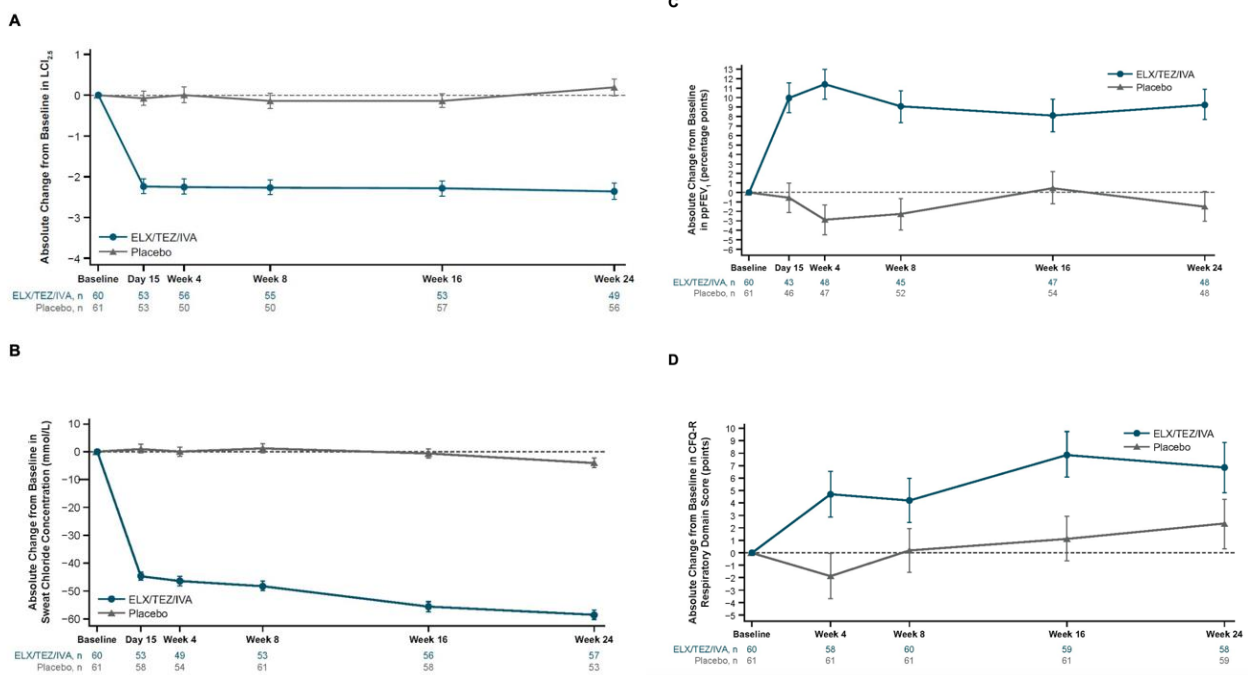
Este estudo é um ensaio clínico multicêntrico (34 locais: Austrália, Canadá, Dinamarca, França, Alemanha, Israel, Holanda, Espanha, Suíça e Reino Unido), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que envolveu crianças de 6 a 11 anos com FC e o genótipo do receptor CFTR.

121 crianças foram randomizadas (1:1) para receber ELX/TEZ/IVA (n=60) ou placebo (n=61) durante um período de tratamento de 24 semanas. A randomização foi estratificada por teste de função pulmonar e peso. A dosagem da intervenção foi baseada no peso: crianças com peso <30 kg receberam ELX 100 mg uma vez ao dia, TEZ 50 mg uma vez ao dia e IVA 75 a cada 12 horas (50% da dose do adulto), enquanto crianças com peso ≥30 kg receberam ELX 200 mg uma vez ao dia, TEZ 100 mg uma vez ao dia e IVA 150 a cada 12 horas (dose completa para adultos). O desfecho primário foi a mudança absoluta da linha de base até a semana 24, do índice de depuração pulmonar (LCI).

O LCI (do inglês Lung Clearance Index) é considerado um marcador sensível para o comprometimento das pequenas vias aéreas. Esta forma de medir a função pulmonar demonstrou ser útil na detecção, precoce, da função pulmonar principalmente em crianças pré-escolares.

As crianças que receberam ELX/TEZ/IVA tiveram uma alteração média no LCI_{2,5} de -2,29 unidades (IC 95%, -2,60 a -1,97), enquanto as crianças que receberam placebo tiveram uma alteração média de -0,02 unidades (IC 95%, -0,34 a 0,29). A diferença de tratamento entre os grupos foi de -2,26 unidades (95% CI, -2,71 a -1,81, P<0,0001), Figura 9 A. Nos *endpoints* secundários, as crianças que receberam ELX/TEZ/IVA tiveram uma diferença entre os grupos, na análise da concentração de cloreto no suor de -51,2 mmol/L; 95% CI, -55,3 a -47,1, nominal P<0,0001) do início até a Semana 24 (Figura 9 B). O ppFEV1 resultou em uma diferença entre os grupos de 11,0 pontos percentuais; 95% CI, 6,9 a 15,1, nominal P <0,0001), Figura 9 C. E o escore do domínio respiratório do CFQ-R mostrou diferença entre os grupos, de 5,5; 95% CI, 1,0 a 10,0, nominal P=0,0174, Figura 9 D. Todas as diferenças são a favor da terapia tripla combinada, ELX/TEZ/IVA, em comparação ao placebo.

Figura 9. Resultados dos desfechos avaliados ao longo de 24 semanas.



Segurança

A maioria das crianças apresentaram EAs de gravidade leve ou moderada e geralmente consistentes com manifestações de FC. Os EAs mais comuns ($\geq 15\%$) no grupo que recebeu ELX/TEZ/IVA foram dor de cabeça (30%) e tosse (23,3%) e no grupo placebo foi tosse (42,6%), dor abdominal (27,9%), exacerbação pulmonar infecciosa da FC (26,2%), cefaleia (19,7%) e dor orofaríngea (19,7%). EAs graves ocorreram em 4 crianças (6,7%) recebendo ELX/TEZ/IVA e em 9 crianças (14,8%) recebendo placebo. Uma criança (1,7%) que recebeu ELX/TEZ/IVA teve um EA grave de erupção cutânea que foi resolvido após a descontinuação do tratamento.

Entre as crianças que receberam ELX/TEZ/IVA, níveis elevados de alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase > 3 vezes o limite superior do normal (LSN) ocorreram em 8 crianças (13,6%), com 3 (5,1%) apresentando níveis > 5 vezes o LSN e 1 (1,7%) com níveis > 8 vezes o LSN. Entre as crianças que receberam placebo, 3 (4,9%) apresentaram níveis elevados de alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase > 3 vezes o LSN, com 1 criança (1,6%) apresentando níveis > 5 vezes o LSN e nenhuma criança apresentando níveis > 8 vezes o LSN. Eventos adversos de aminotransferases elevadas foram relatados em 6 crianças (10,0%) que receberam ELX/TEZ/IVA e em 3 crianças (4,9%) que receberam placebo, todos de gravidade leve ou moderada e nenhum dos quais foi considerado grave ou levou ao abandono do tratamento.

Oito crianças (13,3%) que receberam ELX/TEZ/IVA e 3 crianças (4,9%) que receberam placebo tiveram eventos de erupção cutânea. Entre as crianças que tiveram eventos de erupção cutânea, a maioria teve eventos de gravidade leve ou moderada. Uma criança (1,7%) teve um EA grave de erupção cutânea que se desenvolveu no Dia 8 do tratamento com ELX/TEZ/IVA. Este EA foi resolvido após a descontinuação do medicamento do estudo e tratamento com anti-histamínicos e esteroides tópicos.

Os pesquisadores conduziram uma revisão sistemática (RS) para identificar os eventos adversos do mundo real relatados para terapias moduladoras de CFTR, que parecem ser maiores no mundo real do que em ensaios clínicos randomizados. Os autores usaram uma estratégia de pesquisa que incluíam as moléculas CFTR, nomes de marcas e termos relacionados à segurança. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, séries de casos e relatos de casos publicados como artigos ou resumos em inglês, que incluíam pacientes com FC que receberam pelo menos uma dose de um CFTR disponível no mercado (i.e., IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA ou ELX/TEX/IVA) no cenário do mundo real e que relataram eventos adversos que ocorreram durante o tratamento. Os ensaios clínicos foram excluídos desta análise.

Os autores chamaram atenção para alguns achados gerais, como a erupção cutânea que não foi incomum, relatada em estudos do mundo real para cada uma das intervenções IVA, LUM/IVA e TEZ/IVA, com poucos indivíduos exigindo interrupção ou descontinuação da terapia devido a erupção cutânea ou reações alérgicas, como relatado nos ensaios clínicos, com casos de erupção cutânea grave ou descontinuação devido a erupção cutânea relatada para ELX/TEZ/IVA.

Um sinal importante de EA identificado nos estudos do mundo real que eram incomuns ou não relatados nos ensaios clínicos estava relacionado à saúde mental e eventos neurocognitivos ou neuropsiquiátricos relatados no uso dos 4 moduladores da CFTR. O mecanismo pelo qual os moduladores CFTR podem impactar a saúde mental não é bem compreendido.

Um mecanismo potencial pelo qual ELX/TEV/IVA (ou outros moduladores de CFTR) pode desencadear cólica biliar foi hipotetizado, devido as alterações na fluidez e acidez dos fluidos biliares, o que pode resultar na mobilização de cálculos biliares existentes e precipitação de cólica biliar e assim ser um potencial mecanismo por trás da dor testicular em homens após o início do uso de ELX/TEZ/IVA.

Um EA grave é a síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS), relatado em ensaios clínicos para todos os quatro moduladores CFTR, embora em baixa frequência. Embora o DIOS possa ser secundário a própria doença FC, há um mecanismo plausível de como o DIOS pode ser uma preocupação com os moduladores CFTR, particularmente no momento da iniciação. A constipação crônica não é incomum na FC, com muco intestinal viscoso e dismotilidade gastrointestinal, resultando em alimentos não digeridos aderidos às paredes intestinais [115]. Teoricamente, então, com o início de um modulador de CFTR altamente eficaz e a hidratação resultante do muco intestinal viscoso, a matéria fecal pode se desprender da parede luminal e começar a se mover ao longo dos intestinos simultaneamente, aumentando o potencial para DIOS. A dor abdominal é um sintoma de DIOS e pode ser para constipação, portanto, a dor abdominal relatada em estudos do mundo real, particularmente casos que foram graves e/ou justificaram a interrupção ou descontinuação da terapia, podem estar relacionadas ao aumento súbito do trânsito fecal.

Os resultados desta revisão devem ser interpretados no contexto de suas limitações. Acima de tudo, nenhum dos estudos tinha um comparador, no entanto, mesmo se houvesse um placebo ou comparador ativo, é possível, e

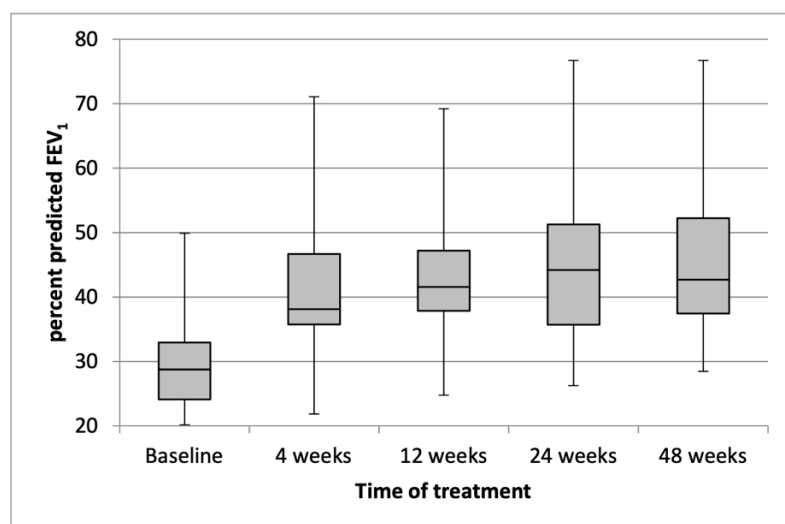
não incomum, que EAs sejam atribuídos erroneamente a medicamentos inadvertidamente. É possível que os EAs relatados tenham sido secundários a medicamentos concomitantes, condições de comorbidades e a própria FC. Portanto, as frequências relatadas não são generalizáveis e devem ser interpretadas no contexto dos estudos individuais.

Carnovale e cols. 2022 (31)

Este estudo observacional retrospectivo que envolveu 26 pacientes (12 meninas, 46,2%) com FC, mediana de idade de 31,1 (Amplitude 20,8 a 48,3) anos, com pelo menos uma cópia da mutação F508del e com doença pulmonar avançada (ppFEV1 < 40) tratados com Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) por 48 semanas, traz dados de pacientes expostos ao medicamento por um período mais longo que os ECR analisados. Os desfechos de eficácia analisados incluíram função pulmonar, concentração de cloreto no suor, nutrição, frequência de exacerbações pulmonares e CFQ-R, além dos dados de segurança.

Os resultados mostraram melhora no ppFEV1 de 12,06 (IC95% 8,54 a 15,57) após 4 semanas de tratamento com ELX/TEZ/IVA, e 15,32 (IC95% 11,3 a 19,34) após 24 semanas e 14,48 (IC95% 10,64 a 18,32) após 48 semanas. O aumento do VEF1 foi acompanhado de diminuição da concentração de cloreto no suor, melhora do IMC e redução perceptível das exacerbações pulmonares (PEX).

Figura 10. Efeito do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor na porcentagem do VEF1 previsto da linha de base até a semana 48.



A média (IC 95%) da melhora absoluta em ppFEV1 foi de 12,06 (8,54 a 15,57; $p < 0,0001$) após 4 semanas de tratamento com ELX/TEZ/IVA, 13,22 (9,47 a 16,98; $p < 0,0001$) após 12 semanas, 15,32 (11,3 a 19,34; $p < 0,0001$) e após 24 semanas e 14,48 (10,64 a 18,32; $p < 0,0001$) após 48 semanas.

A média (desvio padrão) geral da concentração de cloreto no suor foi de 77,5 (35,3) mmol/L no início do estudo e diminuiu para 35,9 (20,1) mmol/L após 4 semanas de tratamento ($p < 0,0001$) e para 29,2 (19,5) mmol/L até a semana 48.

A taxa de exacerbações pulmonares (PEx), durante as 48 semanas anteriores ao início da ELX/TEZ/IVA, dos 26 indivíduos foi de 105 casos de PEx, dos quais 42 foram tratados com antibióticos intravenosos (IV). Durante o tratamento com ELX/TEZ/IVA, em 48 semanas, houve queda de 97% de PEx, sendo que 22 indivíduos (84,6%) permaneceram livres de PEx durante o período do estudo, e apenas um paciente precisou de antibióticos IV para um único ciclo.

O escore do domínio respiratório do CFQ-R melhorou significativamente ao longo do período do estudo. A pontuação mediana (amplitude) foi de 55,5 (27,8 a 88,9) no início do estudo, e melhorou significativamente para 88,9 (66,7 a 100) após 4 semanas ($p < 0,00001$), e para 94,4 (61,1 a 100) após 24 semanas, e ficou estável em 94,4 (77,8 a 100) até a semana 48 de tratamento ($p < 0,00001$).

Segurança

Sobre a segurança do tratamento da ELX/TEZ/IVA, ao longo das 48 semanas de tratamento, não houve necessidade de interrupção do uso do medicamento e nenhum paciente abandonou o tratamento.

Nenhum evento adverso relacionado à ELX/TEZ/IVA (ou seja, erupção cutânea, dor testicular, hipertensão arterial, dor de cabeça, ansiedade e depressão) foi relatado. Não foram relatados resultados anormais relevantes de química sérica, hematologia, estudos de coagulação, testes de função hepática e análise de urina atribuíveis ao tratamento com ELX/TEZ/IVA. Nenhuma morte ocorreu durante o período do estudo. De qualquer forma, a coleta de dados de segurança em períodos ainda mais longos de tratamento é essencial para fortalecer essas observações.

6.3 Avaliação da qualidade das evidências – risco de viés.

Para análise da eficácia foram identificados 7 ensaios clínicos (45–51), abaixo na Figura 11 está a análise de risco de viés realizada pela ferramenta Risk of Bias (Rob) 2.0 da Cochrane, mostrando que as evidências descritas abaixo não apresentam riscos de viés preocupantes.

Figura 11. Gráfico da ferramenta RoB 2.0 para avaliação do risco de viés das evidências consideradas.

ID único	Id do estudo	Experimental	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	Davies 2018	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	+	+	+	+	+	+	+
3	Heijerman 2019	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	+	+	+	+	+	+	!
2	Keating 2018	VX445/TEZ/IVA	Placebo	+	+	+	+	+	+	-
4	Middleton 2019	ELX/TEZ/IVA	Placebo	+	+	+	+	+	+	
5	Barry 2021	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	+	+	+	+	+	+	D1
6	Sutharsan 2021	ELX/TEZ/IVA	TEZ/IVA	+	+	+	+	+	+	D2
7	Mall e cols. 2022	ELX/TEZ/IVA	Placebo	+	+	+	+	+	+	D3
										D4
										D5

Além do risco de viés é importante observarmos o grau de recomendação em relação a cada desfecho identificado na análise das evidências, Quadros 6 a 8.

Quadro 6. Avaliação do GRADE, pacientes com fibrose cística (heterozigótico) com mutação em um alelo p508del, Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA) vs Placebo.

Pergunta: Terapia Tripla (ELX/TEZ/IVA) comparado a Placebo para Pacientes, adultos, com fibrose cística em um alelo Phe508del

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Terapia Tripla (ELX/TEZ/IVA)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Volume expiratório forçado em 1 s (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Espirometria)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave ^a	não grave	não grave	forte associação	243	225	-	mean 13.6 ml mais alto (12.7 mais alto para 14.5 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Concentração de Cloreto no Suor (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Teste de suor)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave ^a	não grave	não grave	forte associação	243	225	-	mean 44.13 mmol/L menor (53.92 menor para 34.34 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Pontuação do domínio respiratório do CFQ-R (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Questionário)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave ^a	não grave	não grave	forte associação	243	225	-	mean 19.8 mais alto (17.31 mais alto para 22.29 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Qualquer Evento Adverso (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Eventos)												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	223/245 (91.0%)	214/223 (96.0%)	RR 0.96 (0.92 para 1.01)	38 menos por 1.000 (de 77 menos para 10 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

CI: intervalo de confiança; RR: Risco Relativo

a. 2 estudos tem intervenção e medidas em 4 semanas e 1 estudo o tempo de intervenção e de seguimento foi de 24 semanas

b. Seguimento muito curto implícito ao desenho do estudo, além de poucos estudos

c. Além do tamanho da amostra dos 3 ECR serem pequenos, o número de eventos adversos (EA's) também são raros e estimativas de qualquer evento adverso pode estar subestimando os EA's

Quadro 7. Avaliação do GRADE, pacientes com fibrose cística (hemizigótico) com mutação em dois alelos p508del (F/F), Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA) vs comparador ativo (TEZ/IVA).

Pergunta: Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA) comparado a TEZ/IVA para Pacientes, adultos, com fibrose cística com dois alelos Phe508del (F/F)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA)	TEZ/IVA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Volume expiratório forçado em 1 s (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com:) (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Espirometria)												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	181	158	-	mean 10 mL mais alto (9.09 mais alto para 10.92 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Concentração de Cloreto no Suor (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Teste de suor)												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	181	158	-	mean 43.58 mmol/L mais alto (45.84 menor para 41.32 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Pontuação do domínio respiratório do CFQ-R (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Questionário) (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Questionário)												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	181	158	-	mean 16.4 mais alto (14.41 mais alto para 18.39 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Qualquer evento adverso (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Eventos)												
5	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	231/313 (73.8%)	211/284 (74.3%)	RR 0.98 (0.90 para 1.06)	15 menos por 1.000 (de 74 menos para 45 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

CI: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo

a. O número de cada evento adverso é muito pequeno e estimar qualquer evento adverso pode subestimar os EA's mais raros, além disso o tempo de seguimento não é muito grande

Quadro 8. Avaliação do GRADE, pacientes com fibrose cística (hemizigótico) com mutação em dois alelos p508del (F/F), com idade entre 6 e 11 anos. Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA) vs Placebo.

Pergunta: Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA) comparado a Placebo para Pacientes com fibrose cística com um ou dois alelos Phe508del, com idade entre 6 a 11 anos

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Terapia tripla (ELX/TEZ/IVA)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Volume expiratório forçado em 1 s (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Espirometria)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	60	61	-	mean 11 mL mais alto (6.9 mais alto para 15.1 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Índice de depuração Pulmonar (Lung Clearance Index 2.5 (LCI2.5)) (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Capinografia)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	60	61	-	mean 2.26 menor (2.71 menor para 1.81 menor)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Concentração de Cloreto no Suor (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Teste de suor)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	60	61	-	mean 51.2 mmol/L menor (55.3 menor para 49.2 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Pontuação do domínio respiratório do CFQ-R (seguimento: mediana 4 semanas; avaliado com: Questionário)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	60	61	-	mean 5.5 mais alto (1 mais alto para 10 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

CI: Intervalo de Confiança

a. Intervalo de confiança largo, devido ao pequeno tamanho da amostra e os dados serem advindos de 1 ECR

7. Evidências econômicas

7.1 Avaliação econômica

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade/utilidade (Microsimulação)	Adequado
Alternativas comparadas	ELX/TEZ/IVA (tecnologia avaliada) vs. Ivacaftor para população F/G ou Melhores cuidados de suporte para população com pelo menos uma mutação 508del no gene CFTR não-gating.	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Fibrose cística com mutação de pelo menos um alelo p508del, ≥ 6 anos de idade	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida (AV) e Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Adequado
Horizonte temporal	Vida toda (Lifetime)	Adequado
Taxa de desconto	5%	Adequado. Devido à natureza crônica da FC e o benefício da tecnologia em aumentar significativamente a sobrevida do paciente, a Vertex propôs uma taxa de desconto diferenciada mantendo o desconto de 5% nos custos, conforme indicado pelas diretrizes da CONITEC, porém alterando para 1,5% o desconto nos benefícios, o que foi considerado inadequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequada
Medidas da efetividade	Anos de vida ganho (a partir de medidas da VEF1)	Desfecho intermediário que se correlaciona com sobrevida
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Derivados do EQ-5D e de questionário específico CFQ-R	Adequado. Mas com uso de modelagem e extrapolação de dados
Estimativa de recursos despendidos e de custos	ELX/TEZ/IVA: R\$ 49.058,80 mensal ELX/TEZ/IVA: R\$ 639.954,53 anual	NA
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$) - 03/2022	Adequado
Método de modelagem	Microsimulação	Adequado. Mas com uso de extrapolação de diversos dados no modelo

Pressupostos do modelo	Ajuste de características basais dos pacientes (derivadas dos ensaios clínicos randomizados); A mortalidade foi ajustada com base em uma mortalidade específica por idade (derivada do Relatório REBRAFC de 2019) e foi ajustada para mudanças nas características clínicas usando um modelo de riscos proporcionais de Cox; Comparações indiretas de tratamento foram utilizadas para obter estimativas ajustadas por placebo na alteração dos desfechos; Assumiu-se que os pacientes em tratamento padrão não tiveram melhora em nenhum dos desfechos. A taxa de declínio de longo prazo (VEF1) foi baseado em literatura não comparativa e não específica para ELX-TEZ-IVA.	Os pressupostos assumidos fazem extrapolação para o modelo de Lifetime, em conjunto de dados de ensaios clínicos e de dados de mundo real. Algumas extrapolações podem refletir em incerteza nos resultados obtidos.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinístico e Probabilísticos	Adequado.
Resultados Caso base	A RCEI vs tratamento padrão foi de R\$ 912.013 por ano de vida ganho e de R\$ 771.132 por QALY	Adequado

7.1.1 Objetivos

Avaliar a razão de custo-efetividade do ELX/TEZ/IVA no tratamento de pacientes com FC, com idade ≥ 6 anos e ao menos uma mutação no gene CFTR.

7.1.2 Métodos

7.1.2.1 Comparadores

Há duas populações que podem ser identificadas para o comparador que foi incluído na análise encaminhada pelo demandante, e compreendeu ivacaftor para a população F/G, de acordo com sua indicação e inclusão para o tratamento no atual PCDT de FC de 2020 (18) e os melhores cuidados de suporte para os pacientes com pelo menos uma mutação 508del no gene CFTR.

7.1.2.2 Desconto e Análise de Cenários

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (53).

No entanto, o demandante propõe uma taxa diferenciada de desconto devido à natureza crônica da FC e o benefício do modulador de CFTR (CFTRm) em aumentar significativamente a sobrevivência do paciente (14), mantendo o desconto de 5% nos custos, porém alterando para 1,5% o desconto nos benefícios. Desta forma, o demandante

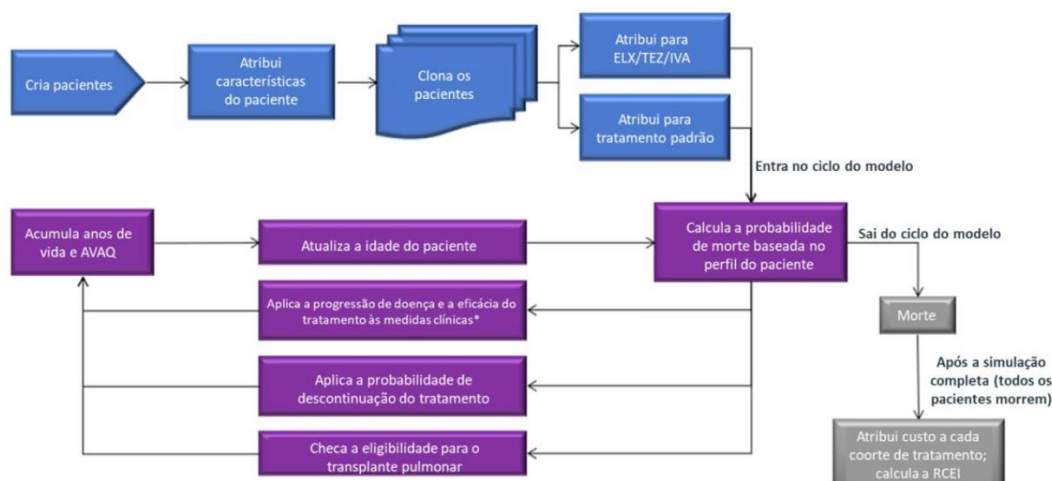
apresentou dois cenários distintos no modelo de custo-efetividade, apresentado: [1] sem descontar custos e desfechos de saúde; [2] com 5,0% de desconto no custo e 1,5% de desconto nos desfechos de saúde. Apesar desses descontos diferenciados em doenças crônicas estarem em discussões internacionais sobre o alto grau de sensibilidade à taxa de desconto das terapias utilizadas ao longo da vida dos pacientes (54,55), ela está fora da recomendação atual das diretrizes do Ministério da Saúde.

7.1.2.3 Estrutura do Modelo

O modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante foi um modelo de microssimulação, desenvolvido no *software Microsoft Excel®*, que é adequado para modelar doenças crônicas quando há dados de pacientes individuais. Pois este modelo ajuda capturar a heterogeneidade da doença e rastreia características tempo-dependentes específicas dos pacientes com FC e assim pode verificar os efeitos do tratamento que podem influenciar a sobrevida. A estrutura do modelo está demonstrada na Figura 12.

Desta forma, o demandante realizou uma análise de coortes simuladas para cada genótipo que foram derivadas de dados individuais da linha de base, obtidos dos ensaios clínicos, que avaliaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA. Um total de 2.000 pacientes foram simulados para cada coorte de tratamento. Foi utilizado coortes idênticas na comparação, o que melhora os entendimentos que as diferenças entre as duas coortes nos resultados modelados sejam atribuíveis ao tratamento recebido, e mitiga as diferenças nas características basais do paciente.

Figura 12. Esquema do modelo de microssimulação construído pelo demandante.



* As medições clínicas incluem ppVEF1, ocorrência de exacerbações pulmonares, escore-z de peso para idade, e diabetes.

Abreviações: ELX- elexacaftor; TEZ- tezacaftor- IVA: ivacaftor; RCEI- razão de custo-efetividade incremental; AVAQ- anos de vida ajustados pela qualidade.

Fonte: Dossiê do demandante

No entanto, a simulação com dados individuais necessita de dados, disponíveis e confiáveis, que determinam o futuro prognóstico de cada paciente. O demandante realizou as previsões de sobrevivência de pacientes individuais ao longo do tempo que foram derivadas da combinação de uma curva de sobrevida que aproxima a sobrevida da população brasileira com FC com um modelo de riscos proporcionais de Cox, que liga a sobrevida de pacientes com FC a nove fatores de risco (56). O modelo de riscos proporcionais de Cox desenvolvido por Liou et al. (2001)(56), usando dados do *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* dos EUA (CFFPR), identificou as seguintes características clínicas do paciente como preditores de sobrevida em pacientes com FC: idade, sexo, percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF1), número anual de exacerbações pulmonares, infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus* [S. aureus] e *Burkholderia cepacia* [B. cepacia]), diabetes relacionado à FC, escore-Z de peso para idade e status de suficiência pancreática. No entanto, as diferenças de sobrevida entre as coortes comparadas no modelo, são causadas por diferenças na ppVEF1, número anual de exacerbações pulmonares e escore-Z de peso para idade, visto que as evidências mostram que o tratamento com ELX/TEZ/IVA afeta essas três características.

Os pacientes simulados são avaliados no modelo usando ciclos de quatro semanas para os primeiros dois anos do horizonte temporal a fim de capturar resultados de curto prazo observados nos ensaios clínicos e, após esse período, cada ciclo foi de um ano. Durante cada ciclo do modelo, a idade dos pacientes, ppVEF1, escore-Z de peso para idade, taxa de exacerbações pulmonares, elegibilidade e ocorrência de transplante de pulmão, desenvolvimento de diabetes e descontinuação do tratamento são atualizados. A ppVEF1, as exacerbações pulmonares e o status do tratamento são armazenados para cada paciente para cada ciclo do modelo. Depois que a microsimulação é concluída para todos os pacientes, o modelo agrega as características clínicas em toda a coorte (por exemplo, totalizando o número total de anos de vida gastos em cada estrato ppVEF1 em toda a coorte). Por fim, os custos são então atribuídos à coorte, e não à cada paciente individualmente.

Usar dados em nível de paciente, é admirável e tende a gerar estimativas mais precisas do cenário que está sendo avaliado, no entanto, dependem dos dados de entrada para que o resultado tenha confiabilidade. Não foi identificado uma justificativa do demandante sobre quais seriam as vantagens e desvantagem, para o uso da modelagem de simulação no nível do paciente, na escolha do modelo apresentado. Desta forma, há uso de estudos de diversos níveis de qualidade no input de dados do modelo. Há dados de banco de dados de registro de pacientes da população do Brasil até dados simulados de modelos de regressão de população não específica deste estudo. Os dados de input utilizados e suas fontes estão apresentados na sessão 7.1.2.4, abaixo.

7.1.2.4 Inputs do modelo

A prevalência de genótipos aplicadas neste modelo estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Percentual para cada subgrupo de mutações F508del CFTR.

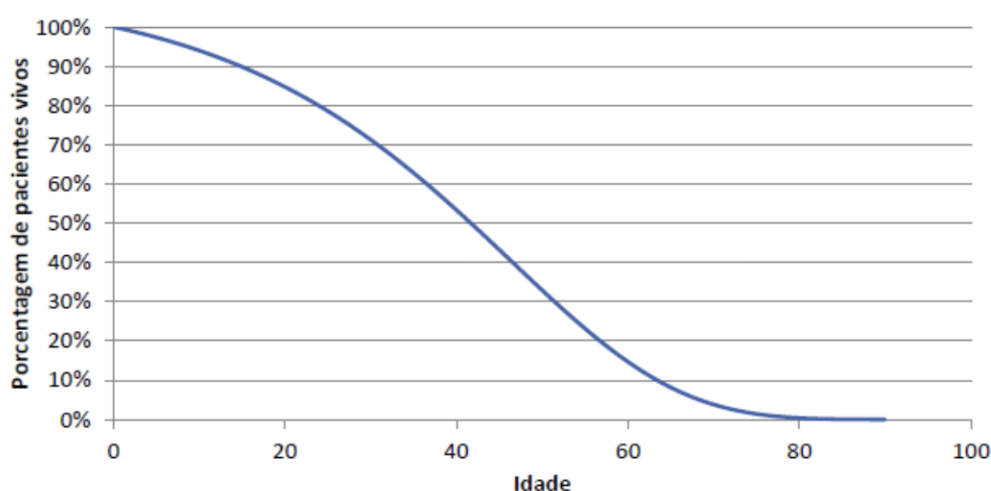
Genótipo de fibrose cística	Prevalência
F/F	46,7%

F/MG	48,8%
F/FR	3,3%
F/G	1,1%

Mortalidade

A sobrevida subjacente da população com FC na ausência de ELX/TEZ/IVA foi baseada na curva de sobrevida publicada no relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) de 2016 (14). Não foi utilizada a curva de 2019, pois esta não foi considerada válida pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (14). Uma função foi criada ajustando equações paramétricas aos dados de sobrevida observados do registro para derivar uma curva de referência que fornece probabilidades de sobrevivência ao longo da vida. Essas curvas projetadas foram então utilizadas para estimar a mortalidade em pacientes com FC, Figura 13. Mais detalhes da extração de dados e da metodologia podem ser obtidos no dossiê do demandante.

Figura 13. Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz, com base na população dada pela REBRAFC.



Uma comparação das projeções das curvas de sobrevida específicas do tratamento também foi estimada. Os anos de vida residuais incrementais (ou seja, anos desde a entrada no modelo) foram representados pela área entre as duas curvas de sobrevida, enquanto a sobrevida média incremental é representada pela distância entre as duas curvas de sobrevida no ponto em que 50% de cada coorte morreu. Ao contrário da mediana, a média pode ser influenciada pela cauda longa da curva de sobrevivência.

O *hazard ratio* (HR) de cada indivíduo na linha de base é estimado tendo como referência a mortalidade específica por idade da curva de sobrevida da FC geral. Após a linha de base, o HR de cada indivíduo foi recalculado em cada ciclo do modelo, ajustando os valores para mudanças nas características clínicas ao longo do tempo usando o modelo de riscos proporcionais de Cox desenvolvido por Liou *et al.* (2001) (57).

Embora o modelo de riscos proporcionais de Cox não tenha sido atualizado desde sua publicação, os autores avaliaram o desempenho do modelo original usando dados CFFPR mais recentes e concluíram que o modelo original, publicado em 2001, ainda exibiu excelente calibração e discriminação quando aplicado a coortes posteriores e continua sendo um modelo de previsão de sobrevida robusto para aplicação em coortes atualizadas (58,59). As variáveis e os respectivos coeficientes são apresentados no Quadro 10. Maiores detalhes sobre como foi derivado o HR podem ser verificados no dossiê do demandante.

Quadro 10. Variáveis preditoras de sobrevida no modelo proporcional de Cox de Liou et al. (2001) (57) e respectivos coeficientes.

Variável	Coeficiente	Erro padrão
Idade (por ano)	0,011	0,0049
ppVEF1 (por ponto percentual)	-0,042	0,0025
Sexo (feminino=1)	0,15	0,074
Escore-Z de peso por idade	-0,28	0,041
Suficiência pancreática (sim=1)	-0,14	0,23
Diabetes Mellitus (sim=1)	0,44	0,098
S.aureus (sim=1)	-0,25	0,09
B.cepacia (sim=1)	1,41	0,19
Número anual de exacerbações pulmonares agudas (máx.5)	0,35	0,024
Exacerbações pulmonares x B.cepacia	-0,28	0,06

ppVEF1= percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo

Fonte: Dossiê do demandante

O *hazard ratio* do *baseline* de um indivíduo fornece um ponto de partida para a projeção de sobrevivência ao longo do horizonte do modelo. Em cada ciclo do modelo, o *hazard ratio* do paciente é ajustado para refletir as mudanças em qualquer um dos fatores de risco incluídos (por exemplo, aumento da idade, deterioração da função pulmonar) para esse paciente. Este *hazard ratio* é então aplicado ao risco do indivíduo no ciclo anterior para derivar o risco no ciclo atual. Repetindo esse processo em várias etapas de tempo, o *hazard ratio* (anual) de pacientes com qualquer perfil de fator de risco inicial pode ser estimado ao longo de todo o horizonte temporal.

O risco de mortalidade para pacientes com FC estimado no modelo não deve ser inferior ao geral da população brasileira. Dados da tabela de vida do Brasil, específicos para idade e gênero, foram usados para impor este limite (58). Dessa forma, em cada ciclo do modelo, o risco de morte do paciente, calculado usando o método descrito, é comparado ao risco de mortalidade da população geral do Brasil para uma pessoa do mesmo sexo e idade, com base nas tabelas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (58). Detalhes dos cálculos e fórmulas utilizados podem ser verificados no dossiê do demandante.

Quatro das características (idade, sexo, ppVEF1 e escore-z de peso e idade) foram derivadas de dados da linha de base, a nível individual, de pacientes que participaram de estudos pivotais específicos para idade e genótipo, e nos quais os pacientes eram virgens de tratamento com modulador CFTR na linha de base e para cada

população de específica, os dados foram retirados de estudos específicos, a saber: população heterozigótica F/FM (Estudo VX17-445-102(48); Subconjunto de pacientes com F/FM do Estudo VX18-445-106 (43); Estudo VX19-445-116 (60)), população homozigótica F/F forma derivadas de 1.970 pacientes com idade ≥ 6 anos, que participaram de um dos sete ensaios clínicos de Fase 3 (Estudo VX14-661-106 (EVOLVE) (61); Estudo VX12-809-103 e Estudo VX12-809-104 (TRAFFIC/TRANSPORT) (62); Estudo VX13-809-011 parte B e Estudo VX14-809-109 (43,63); O subconjunto de pacientes F/F do Estudo VX15-661-113 e do Estudo VX16-661-115 (64,65); O subconjunto de pacientes F/F do Estudo 106 (43), população heterozigótica F/G foram derivadas de 321 pacientes com idade ≥ 6 anos participando de um dos quatro ensaios clínicos de Fase 3 (VX08-770-102 (STRIVE) (66); VX08-770-103 (ENVISION) (67) ; VX12-770-111 (KONNECTION) (68) ; VX11-770-110 (KONDUCT) (69)), população heterozigótica F/FR foram derivadas de 268 pacientes com idade ≥ 6 anos participando de um dos três ensaios clínicos de Fase 3 (VX14-661-108 (EXPAND) (70); O subconjunto de pacientes F/FR do Estudo VX15-661-113 e Estudo VX15-661-115(63,71)).

Progressão da doença e efeito do tratamento

As características que preveem a sobrevida de cada paciente simulado no modelo são atualizadas no início de cada ciclo do modelo. Essas características incluem idade, ppVEF1, exacerbações pulmonares, escore-z de peso para idade e diabetes relacionada à FC. O sexo, a suficiência pancreática e o estado de infecção respiratória permanecem inalterados desde o início e não são afetados pelo tratamento; portanto, essas características não são rastreadas ao longo da duração do modelo. Idade e diabetes são atualizados no início de cada ciclo, mas não são afetados pelo tratamento atribuído. A ppVEF1, o número anual de exacerbações pulmonares e o escore-z de peso para idade são atualizados a cada ciclo e podem diferir entre os braços dependendo do tratamento recebido. Além disso, a ocorrência de eventos relevantes, como descontinuação do tratamento e transplante de pulmão, é registrada em cada ciclo. Os efeitos do tratamento com moduladores de CFTR são derivados dos ensaios clínicos de Fase 3/3b específicos para a idade e genótipos de interesse, assim como em seus estudos abertos de extensão correspondentes, quando há dados disponíveis. Os *inputs* do modelo também são informados ou embasados pelos dados das análises intermediárias dos estudos abertos de extensão, nos quais os pacientes dos ensaios clínicos randomizados foram acompanhados por um período prolongado de tratamento.

Considerou-se que os moduladores de CFTR impactam o ppVEF1 no modelo de duas maneiras: (1) aumento agudo no ppVEF1 imediatamente após o início do tratamento e (2) desaceleração da taxa de declínio do ppVEF1 no longo prazo. Um limite inferior de 15 pontos percentuais foi aplicado para evitar valores ppVEF1 irreais.

Um resumo do aumento agudo em ppVEF1 é relatado na Tabela 4. Presume-se que os pacientes tratados apenas com tratamento padrão não tenham alteração no ppVEF1 durante este período. Como a entrada para o

efeito do tratamento é ajustada por placebo, os pacientes tratados apenas com melhores cuidados de suporte não apresentam alteração no ppVEF1 durante o período inicial agudo.

Tabela 4. Inputs do modelo para aumento agudo em ppVEF1 da linha de base durante o período de teste.

Genótipo, modulador de CFTR	Aumento agudo de ppVEF1 aplicado no modelo para indivíduos que iniciam o tratamento entre 6 e 11 anos de idade	Aumento agudo de ppVEF1 aplicado no modelo de indivíduos que iniciam o tratamento com idade de ≥ 12 anos
F/FM		
ELX/TZ/IVA	+11,0 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base no Estudo 116 (72)	+14,3 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base no Estudo 102 (48)
FF		
ELX/TZ/IVA	+13,9 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 106 ITC (43,73)	+14,1 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 109 ITC (63,73)
F/FR		
ELX/TZ/IVA	+7,7 em 8 semanas com base na eficácia observada em pacientes F/FR com idade ≥ 12 anos do Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos de idade <i>versus</i> a população ≥ 12 anos	+8,7 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (13,74)
F/G		
ELX/TZ/IVA	+13,3 em 8 semanas com base na eficácia observada em pacientes F/G com idade ≥ 12 anos do Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos de idade <i>versus</i> a população ≥ 12 anos	+15,1 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (13,74)
F/G		
IVA	+10,0 em 48 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base observada no Estudo ENVISION (67) +14,3 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base no Estudo 102 (48) +14,1 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 109 ITC (50,73) +8,7 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (41,73) +15,1 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (13,73) +9,4 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (com base na estimativa combinada de	+9,4 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (com base na estimativa combinada de eficácia dos estudos STRIVE, KONNECTION e KONDUCT) (66,68,69,75)

Para o longo prazo da função pulmonar para pacientes com FC, um declínio anual dependente da idade no ppVEF1 foi aplicado ao longo do horizonte temporal do modelo (76). As estimativas de declínio anual da função pulmonar na ausência de tratamento com um modulador de CFTR, foram obtidos a partir de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com mutação F/FR (n= 1.242 pacientes) ou mutação F/F (n= 11.916 pacientes) da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* (CFFPR) dos EUA de 2006 a 2014 (76). A análise derivou taxas anuais específicas de declínio de ppVEF1 separadas para as populações F/F e F/FR.

Na ausência de taxas de declínio da função pulmonar genótipo-específicas para as populações F/FM e F/G, foram aplicadas as taxas de declínio ppVEF1 relatadas para pacientes F/F no estudo de Sawicki e colaboradores (76). Esta é uma suposição razoável, dada a carga semelhante da doença e a progressão esperada para pacientes com F/F e outros genótipos contendo F508del (66,77).

Tabela 5. Inputs do modelo para mudança anual dependente da idade em ppVEF1.

Idade	F/F (também aplicado às populações F/FM e F/G)	F/FR
6 a 8 anos	-1,32	-0,80
9 a 12 anos	-1,32	-0,80
13 a 17 anos	-2,37	-0,57
18 a 24 anos	-2,52	-1,85
≥ 25 anos	-1,86	-1,06

No modelo, o declínio anual da função pulmonar começa, para todos os pacientes, na conclusão do período agudo inicial. As taxas de declínio para indivíduos recebendo apenas tratamento padrão estão listadas na Tabela 6. Para pacientes recebendo tratamento com um modulador de CFTR, uma redução percentual foi aplicada às taxas de declínio observadas entre pacientes não tratados, a fim de capturar o efeito do tratamento sobre a progressão da doença em longo prazo.

Tabela 6. Redução de longo prazo na taxa de declínio do ppVEF1 para pacientes em tratamento com modulador de CFTR (idade de 6-11 e ≥12 anos). (78)

Genótipo, modulador de CFTR	Redução na taxa de declínio do ppVEF1 em relação ao tratamento padrão
F/FM	
ELX/TZ/IVA	90%
F/F	
ELX/TZ/IVA	90%
F/FR	

ELX/TZ/IVA	90%
F/G	
ELX/TZ/IVA	90%
F/G	
IVA	47,1%

As exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos de eventos preditivos de sobrevida em pacientes com FC (57). A ocorrência de exacerbação pulmonar em cada ciclo do modelo depende do ppVEF1 e da idade dos pacientes, a partir de uma relação derivada do CFFPR dos EUA de 2004, com base em uma publicação de Goss *et al.* (2007) (79) em que as taxas de exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalização aumentaram com a diminuição do ppVEF1. Os dados relatados foram ajustados a uma função exponencial, detalhes dos ajustes podem ser verificados no dossiê do demandante. Duas equações foram aplicadas: uma para pacientes com idade entre 12 e 17 anos ($a = 8,594$, $b = 0,035$) e outra para pacientes com 18 anos de idade ou mais ($a = 3,789$, $b = 0,026$). A taxa de exacerbações para o tratamento padrão não foi específica por mutação.

As taxas de exacerbações pulmonares para pacientes que recebem apenas tratamento padrão são condicionadas ao ppVEF1 e idade em cada ciclo ao longo do horizonte temporal do modelo usando a relação acima. A razão da taxa de exacerbação pulmonar foi derivada de ensaios clínicos para cada genótipo.

Os moduladores de CFTR impactam positivamente tanto a ppVEF1 quanto nas exacerbações pulmonares. Considerando que esses dois desfechos clínicos estão inter-relacionados, o impacto do modulador de CFTR na ocorrência de exacerbações pulmonares pode ser parcialmente explicado pelas melhorias observadas na ppVEF1.

Para ajustar uma possível dupla contagem de efeitos de tratamento de ppVEF1 e exacerbações pulmonares no modelo, técnicas de calibração foram utilizadas para derivar uma razão da taxa de exacerbações para moduladores de CFTR em relação ao tratamento padrão que respondem pela melhora aguda em ppVEF1. Para cada modulador de CFTR comparador foi simulada uma coorte de pacientes, sendo que o *input* no modelo para o efeito do tratamento nas exacerbações pulmonares foi calibrado de modo que a taxa relativa resultante de exacerbações pulmonares entre os pacientes que receberam moduladores de CFTR e aqueles que receberam apenas o tratamento padrão correspondeu ao efeito do tratamento nas exacerbações pulmonares necessitando de antibióticos IV e/ou hospitalizações observados nos ensaios clínicos. As razões de taxa de exacerbações pulmonares calibradas derivadas são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Inputs no modelo para taxa de exacerbações pulmonares dos moduladores de CFTR em pacientes com idade ≥ 12 anos (não calibrados e calibrados).

Genótipo, modulador de CFTR	Razão de taxas de exacerbações pulmonares não calibradas	Razão de taxas de exacerbações pulmonares calibradas
-----------------------------	--	--

F/FM		
ELX/TZ/IVA	0,22	0,31
FF		
ELX/TZ/IVA	0,22	0,31
F/FR		
ELX/TZ/IVA	0,22	0,31
F/G		
ELX/TZ/IVA	0,22	0,31
F/G		
IVA	0,56	0,72

No modelo, os pacientes tratados com moduladores de CFTR tiveram uma mudança aguda no escore-z de peso para idade desde o início. A magnitude e a duração em que a alteração aguda no escore-z de peso para idade foram aplicadas foram obtidas pelos dados dos ensaios clínicos específicos por idade e genótipo. O escore-z de peso para idade foi derivado dos ensaios clínicos, calculado para todos os pacientes, assumindo estatísticas de crescimento de pessoas com 20 anos de idade para todos os pacientes com 20 anos de idade ou mais.

Como os *inputs* para o efeito do tratamento são ajustadas ao placebo, os pacientes tratados apenas com tratamento padrão não apresentam alteração no escore-z de peso para idade durante o período agudo inicial. Depois que a mudança inicial é aplicada, o escore-z de peso para idade de um paciente é assumido como constante para o restante da simulação do modelo. A Tabela 8 fornece entradas de modelo para mudança absoluta no escore-z de peso para idade para cada modulador CFTR.

Tabela 8. Inputs de alteração aguda do escore-z de peso para idade.

Genótipo, modulador de CFTR	Mudança no escore-z de peso para idade aplicada a pacientes que iniciam o tratamento na idade entre 6 a 11 anos	Mudança no escore-z de peso para idade aplicada a pacientes que iniciam o tratamento na idade ≥ 12 anos
F/FM		
ELX/TZ/IVA	+0,23 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base observada no Estudo 116 (50,74)	+0,30 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base observada no Estudo 102 (48,73)
FF		
ELX/TZ/IVA	+0,26 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 106 ITC (80)	+0,41 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 109 ITC (50,72)
F/FR		
ELX/TZ/IVA	+0,035 em 8 semanas com base na eficácia observada em pacientes F/FR com idade ≥ 12 anos do Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos de idade <i>versus</i> a população ≥ 12 anos	+0,05 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (13,73)
F/G		

ELX/TZ/IVA	+0,042 em 8 semanas com base na eficácia observada em pacientes F/G com idade based on efficacy observed in F/G ≥ 12 anos do Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos de idade <i>versus</i> a população ≥ 12 anos	+0,06 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (13,73)
F/G		
IVA	+0,39 em 48 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base observada no Estudo VX08-770-103 (ENVISION) (72)	+0,06 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (com base na estimativa combinada de eficácia dos estudos STRIVE, KONNECTION e KONDUCT) (66,68,69,75)

Assumiu-se que pacientes com o genótipo F/FM iniciando ELX/TEZ/IVA com idade ≥ 12 anos tenham um aumento agudo em escore-z de peso para idade desde a linha de base até a semana 24 da simulação de 0,30, com base nas mudanças ajustadas ao placebo em escore-z de peso para idade observadas no Estudo 102 (Diferença de média dos mínimos quadrados: 0,30; IC95%: 0,24 a 0,35; $p < 0,0001$) (72).

Para pacientes com genótipo F/FM iniciando ELX/TEZ/IVA com idades entre 6 a 11 anos, assumiu-se que tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade de 0,23 desde a linha de base até a semana 24 da simulação, com base nas mudanças ajustadas ao placebo no escore-z de peso para idade observadas no Estudo 116 (Diferença de média dos mínimos quadrados: 0,23; IC95%: 0,14 a 0,32) (80).

Para os pacientes com o genótipo F/F iniciando ELX/TEZ/IVA com idade ≥ 12 anos, assumiu-se que tenham um aumento no escore-z de peso para idade de 0,41 na semana 24 da simulação, com base na estimativa indireta de mudança deste a linha de base em 24 semanas *versus* placebo derivada do Estudo 109 ITC (IC95%: 0,31 a 0,51; $p < 0,0001$) (73). O estudo demonstrou que o tratamento com ELX/TEZ/IVA proporcionou uma melhora estatisticamente significativa ($p < 0,01$) no peso por idade em relação a todos os comparadores. Já para os pacientes com F/F iniciando ELX/TEZ/IVA durante as idades de 6 a 11 anos, presume-se que tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade de 0,26 desde a linha de base até a semana 24 da simulação, com base na estimativa indireta de mudança da linha de base *versus* placebo derivada do Estudo 106 ITC (Alteração média dos mínimos quadrados: 0,26; IC95%: 0,14 a 0,37; $p < 0,0001$) (72).

Na população F/FM, a magnitude do efeito do tratamento ELX/TEZ/IVA em pacientes de 6 a 11 anos de idade (+0,23 alteração ajustada ao placebo ao longo de 24 semanas no Estudo 116) foi de aproximadamente 77% da população de pacientes com idade ≥ 12 anos (+0,30 mudança ajustada ao placebo ao longo de 24 semanas do Estudo 102). Um efeito semelhante foi observado na população F/F, na qual a eficácia de ELX/TEZ/IVA em pacientes de 6 a 11 anos de idade derivada no Estudo 106 ITC (+0,26 alteração ajustada por placebo ao longo de 24 semanas) foi de aproximadamente 63% da eficácia em pacientes com idade ≥ 12 anos derivada no Estudo 109 ITC (+0,41 alteração ajustada ao placebo ao longo de 24 semanas).

Assumindo que a relação observada em F/FM e F/F é aplicável entre os genótipos, prevê-se que os pacientes F/FR que iniciam o tratamento com ELX/TEZ/IVA na idade entre 6 e 11 anos tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade entre 0,032 e 0,038 nas primeiras 8 semanas da simulação do modelo, com base no efeito do tratamento com ELX/TEZ/IVA em pacientes com idade ≥ 12 anos (63% a 77% da alteração ajustada ao placebo +0,05 ao longo de 8 semanas derivada no Estudo 104 ITC). O modelo usa o ponto médio dessa faixa plausível de estimativas, ou seja, um aumento de 0,035 unidade em 8 semanas em pacientes com F/FR iniciando ELX/TEZ/IVA nas idades entre 6 e 11 anos.

Como descrito anteriormente, o Estudo 104 ITC derivou estimativas de eficácia ajustada por placebo para ELX/TEZ/IVA durante 8 semanas no subgrupo de pacientes F/G comparando os resultados do Estudo 104 com uma estimativa combinada de eficácia para IVA de três ensaios clínicos randomizados controlados Fase 3: STRIVE, KONNECTION e KONDUCT (49,66,68,69). De acordo com o ITC, a alteração no escore-z de peso para idade da linha de base até a semana 8 para ELX/TEZ/IVA vs IVA foi de 0,01 (IC95%: -0,06 a 0,08; $p=0,7765$); a alteração ajustada ao placebo no escore-z de peso para idade para os pacientes tratados com IVA agrupados durante o mesmo período de tempo foi de 0,06 (IC95%: 0,01 a 0,10, $P = 0,0107$). A estimativa indireta de mudança no escore-z de peso para idade desde a linha de base até a semana 8 para ELX/TEZ/IVA vs placebo derivado no ITC foi de 0,07 (IC95%: -0,02 a 0,15, $p=0,1098$) (72). Como o aumento no escore-z de peso para idade para ELX/TEZ/IVA vs IVA não foi estatisticamente significativo, a alteração ajustada por placebo no escore-z de peso para idade para IVA (+0,06 em 8 semanas) foi aplicada a pacientes tratados com IVA e ELX/TEZ/IVA ≥ 12 anos com o genótipo F/G. Esta é considerada uma suposição conservadora, uma vez que o Estudo 104 não foi desenvolvido para detectar uma mudança nas análises de subgrupo para este desfecho e espera-se que o impacto de ELX/TEZ/IVA nos parâmetros nutricionais continue a aumentar com durações mais longas de tratamento, conforme observado ao longo de 24 semanas no Estudo 102.

Para pacientes F/G de 6 a 11 anos de idade tratados com IVA, assumiu-se que tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade de 0,39 ao longo de 48 semanas da simulação do modelo, com base nos resultados ajustados por placebo do estudo pivotal de Fase 3 conduzido em pacientes de 6 a 11 anos de idade, VX08-770-103 (ENVISION) (IC95%: 0,24 a 0,53; $p<0,0001$) (67,80). Como observado acima na seção apresentando os valores dos *inputs* no escore-z de peso para idade em pacientes com genótipo F/FR, a magnitude do impacto do tratamento ELX/TEZ/IVA no escore-z de peso para idade nas populações F/F e F/FM de 6 a 11 anos de idade foi de aproximadamente 63% e 77% da eficácia demonstrada em pacientes com idade ≥ 12 anos com esses genótipos, respectivamente. Assumindo que a relação observada em F/FM e F/F é aplicável entre os genótipos, prevê-se que os pacientes F/G simulados que iniciam o tratamento com ELX/TEZ/IVA na idade de 6 a 11 anos tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade entre 0,038 e 0,046 nas primeiras 8 semanas da simulação do modelo, com base no efeito do tratamento ELX/TEZ/IVA observado em pacientes com F/G com idade ≥ 12 anos (63% e 77% da alteração ajustada ao placebo de +0,06 ao longo de 8 semanas) derivado no Estudo 104 ITC. No

modelo, foi aplicado o ponto médio dessa faixa plausível de estimativas, ou seja, um aumento de 0,042 unidades em 8 semanas em pacientes com F/G (incluindo F/R117H) que iniciam ELX/TEZ/IVA nas idades de 6 a 11 anos.

Como observado acima na seção apresentando os valores dos *inputs* no escore-z de peso para idade em pacientes com genótipo F/FR, a magnitude do impacto do tratamento ELX/TEZ/IVA no escore-z de peso para idade nas populações F/F e F/FM de 6 a 11 anos de idade foi de aproximadamente 63% e 77% da eficácia demonstrada em pacientes com idade ≥ 12 anos com esses genótipos, respectivamente. Assumindo que a relação observada em F/FM e F/F é aplicável entre os genótipos, prevê-se que os pacientes F/G simulados que iniciam o tratamento com ELX/TEZ/IVA na idade de 6 a 11 anos tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade entre 0,038 e 0,046 nas primeiras 8 semanas da simulação do modelo, com base no efeito do tratamento ELX/TEZ/IVA observado em pacientes com F/G com idade ≥ 12 anos (63% e 77% da alteração ajustada ao placebo de +0,06 ao longo de 8 semanas) derivado no Estudo 104 ITC. No modelo, foi aplicado o ponto médio dessa faixa plausível de estimativas, ou seja, um aumento de 0,042 unidades em 8 semanas em pacientes com F/G (incluindo F/R117H) que iniciam ELX/TEZ/IVA nas idades de 6 a 11 anos.

O diabetes relacionado à FC é comum em adolescentes e adultos com a doença, pois a doença prejudica gravemente a função pancreática. Cada paciente que não tinha diabetes no início da análise pode potencialmente desenvolver diabetes em cada ciclo posterior. O risco de desenvolver diabetes em cada ciclo do modelo foi estimado com base na incidência anual de diabetes específica para idade e sexo, obtida de um estudo de pacientes no registro de FC do Reino Unido durante 1996-2005 (81). Na ausência de estimativas de incidência específica por genótipo, a incidência anual de diabetes relacionada à FC derivada deste estudo foi aplicada em todos os pacientes.

Tabela 9. Incidência de diabetes relacionada à FC por pessoa-ano.

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

As taxas anualizadas de descontinuação do tratamento com moduladores de CFTR para o período agudo, isto é, na duração dos ensaios clínicos, foram obtidas dos ensaios clínicos de Fase 3. As taxas de descontinuação do tratamento anualizadas para o período pós-inicial/agudo foram derivadas de seus respectivos estudos de extensão, quando os dados estavam disponíveis. A Tabela 10 apresenta as taxas anuais de descontinuação por genótipo e

idade de início do tratamento. O modelo não assume descontinuação de moduladores de CFTR após o período agudo.

Após a descontinuação, os pacientes não recebem mais os benefícios do tratamento com modulador CFTR. Os pacientes mantêm o aumento agudo no ppVEF1 e no escore-z de peso para idade que alcançaram até o ponto de descontinuação. No período pós-agudo, o ppVEF1 para um paciente descontinuado diminui de acordo com os valores dependentes da idade assumidos para os pacientes em tratamento padrão de cada população (ou seja, sem redução aplicada). Além disso, presume-se que os pacientes que descontinuam o tratamento experimentam exacerbações pulmonares na mesma taxa que os pacientes em tratamento padrão (ou seja, sem redução relativa aplicada).

Tabela 10. Taxa anual de descontinuação no tratamento da FC com ELX/TEZ/IVA e IVA.

Genótipo, Modulador de CFTR	Pacientes iniciando o tratamento entre 6 e 11 anos de idade		Pacientes iniciando o tratamento entre ≥ 12 anos de idade	
	Período (Semanas)	Taxa anual	Período (Semanas)	Taxa anual
F/FM				
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,036	0-24	0,033
	24-48	0,000	24-120	0,047
F/F				
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,067	0-24	0,025
	24-48	0,000	24-120	0,047
F/R				
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,067	0-8	0,049
	24-48	0,000	8-104	0,047
F/G				
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,067	0-8	0,049
	24-48	0,000	8-104	0,047
IVA	0-48	0,000	0-48	0,081
	48-144	0,043	48-144	0,036

Com base nos dados de contagens dos comprimidos nos ensaios de Fase 3, as taxas de adesão específicas do tratamento são aplicadas ao custo dos moduladores CFTR durante o período dos estudos. Na ausência de dados de ensaios clínicos em pacientes de 6 a 11 anos nas populações F/FR e F/G utilizando ELX/TEZ/IVA, os dados de contagem de pílulas de ELX/TEZ/IVA do Estudo 106 nas populações F/F e F/FM combinadas foi aplicada.

Após o período avaliado nos ensaios clínicos foi aplicada uma taxa de adesão de 80% a todas as terapias com moduladoras de CFTR e faixas etárias (6-11 e ≥ 12 anos), para refletir a adesão ao tratamento esperada em um cenário do mundo real. Essa estimativa foi baseada nos resultados de um estudo de coorte retrospectivo que

analisou o impacto do ivacaftor na utilização de recursos de saúde em um banco de dados administrativo dos EUA (82). Apesar de a adesão ter sido menor do que a observada em estudos controlados, este estudo demonstrou benefícios clínicos consistentes com os relatados em ensaios clínicos e outros estudos observacionais (66). Portanto, a eficácia dos moduladores CFTR ao longo do tempo não foi ajustada, *Tabela 11*.

Tabela 11. Adesão ao tratamento durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.

Modulador de CFTR	Adesão aplicada aos pacientes iniciando o tratamento entre 6 e 11 anos de idade	o Adesão aplicada aos pacientes iniciando o tratamento ≥ 12 anos de idade
F/FM		
ELX/TEZ/IVA	99,4% em 24 semanas com base no Estudo 116 (83)	98,8% em 24 semanas com base no Estudo 102 (48)
F/F		
ELX/TEZ/IVA	100% em 24 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/FM e F/F no Estudo 106 (43)	99,7% em 24 semanas com base no Estudo 109 (84)
F/R		
ELX/TEZ/IVA	100% em 24 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/FM e F/F no Estudo 106, considerando ser aplicável aos pacientes F/FR (43)	99,4% em 8 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/FR e F/G no Estudo 104 (34)
F/G		
ELX/TEZ/IVA	100% em 24 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/FM e F/F no Estudo 106, considerando ser aplicável aos pacientes F/G (43)	99,4% em 8 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/FR e F/G no Estudo 104 (34)
IVA	94,2% em 48 semanas com base no Estudo ENVISION (67)	91,0% em 48 semanas com base no Estudo STRIVE (66)

As diretrizes clínicas para transplante do Reino Unido sugerem encaminhamento para transplante de pulmão para pacientes com FC com ppVEF1 inferior a 30%. Esse limite foi aceito pela Conitec nos dossiês de ivacaftor e de lumacaftor-ivacaftor (85,86). Dessa forma, o modelo assume que, uma vez que o ppVEF1 de um paciente fique abaixo de 30%, ele se torna elegível para receber um transplante de pulmão.

Entre todos os pacientes que são elegíveis para o transplante de pulmão, apenas uma proporção dos pacientes recebe um transplante. Isto se deve a vários fatores, incluindo requisitos de lista de espera, a disponibilidade de um órgão doador compatível e o estado de saúde do paciente. No entanto, não é possível modelar com esse nível de detalhamento qual paciente receberá um transplante. Desta forma, para estimar a proporção de pacientes elegíveis que receberão o transplante de pulmão, foi utilizada a taxa de 24,5%, estimada com base nos dados disponíveis do Relatório Anual do Registro de FC do Reino Unido de 2019 (87).

A probabilidade de receber um transplante de pulmão foi aplicada igualmente a todos os pacientes no modelo durante o ciclo em que seu ppVEF1 caiu abaixo do limite de 30%. Se um paciente não for transplantado nesse ciclo, presume-se que ele não será transplantado pelo restante da vida.

As consequências de receber um transplante de pulmão tem reflexos no risco de morte, nos custos acumulados e nas utilidades atribuídas com base no tempo desde o transplante. Foi assumido um risco anual

constante de mortalidade pós-transplante de pulmão de 15,2% no primeiro ano após o transplante e de 5,4% a cada ano subsequente. Essas estimativas são derivadas de dados de sobrevida de 8.381 pacientes adultos com FC (todos os genótipos) que receberam um transplante de pulmão entre janeiro de 1992 e junho de 2017, com sobrevida mediana de 9,9 anos (88).

Eventos adversos

Eventos adversos (EAs) (excluindo as exacerbações pulmonares) que ocorreram em uma taxa $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA e tiveram diferença entre pacientes tratados e placebo $\geq 1\%$ no Estudo 102 foram selecionados para inclusão no modelo econômico. Esta regra foi aplicada para incluir eventos mais prováveis de ocorrer em pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA do que nos pacientes que recebem apenas tratamento padrão. As probabilidades de ocorrência de cada EA observadas durante as respectivas durações do estudo foram convertidas em taxas de eventos constantes para serem utilizadas como *inputs* no modelo. As taxas de AEs foram aplicadas ao longo do horizonte temporal com base no *status* atual do modulador CFTR. As Tabela 12 e Tabela 13 apresentam a lista dos EAs incluídos e as taxas anualizadas de ocorrência de EAs em todos os genótipos/comparadores.

Tabela 12. Taxas anuais de eventos adversos por genótipo e comparador para pacientes que iniciaram o tratamento em idades ≥ 12 anos.

Eventos adversos	Tratamento padrão, todos os genótipos	ELX/TEZ/IVA			
		F/FM	F/F	F/G e F/FR	IVA em F/G
Cefaleia	0,35	0,412	0,734	0,566	0,288
Infecção do trato respiratório superior	0,288	0,374	0,237	0,099	0,282
Dor abdominal	0,203	0,336	0,102	0,354	0,185
Diarreia	0,156	0,299	0,209	0,251	0,154
Rash	0,111	0,238	0,182	0,099	0,169
Alanina aminotransferase aumentada	0,077	0,226	0,155	0,406	0,067
Congestão nasal	0,168	0,214	0,155	0,2	0,248
Aumento da creatina fosfoquinhas	0,099	0,214	0,102	0,099	0
Aumento da aspartato aminotransferase	0,044	0,214	0,128	0,406	0,067
Rinorreia	0,066	0,19	0,076	0,149	0,054
Rinite	0,122	0,167	0,102	0	0,081
Gripe	0,033	0,156	0,076	0,099	0
Sinusite	0,088	0,121	0,05	0,000	0,095
Aumento da bilirrubina	0,022	0,11	0,025	0,200	0,013

Tabela 13. Taxas anuais de eventos tratamento entre 6 e 11 anos de idade.

Eventos adversos	Tratamento padrão, todos os genótipos	ELX/TEZ/IVA		
		F/FM	F/F, F/FR, F/G	IVA em F/G
Cefaleia	0,202	0,773	0,602	0,34

Infecção do trato respiratório superior	0,226	0,111	0,395	0,284
Dor abdominal	0,226	0,189	0,28	0,181
Diarreia	0,088	0,149	0,243	0,133
Rash	0,022	0,228	0,28	0,087
Alanina aminotransferase aumentada	0,202	0,189	0,243	0,087
Congestão nasal	0,179	0,111	0,356	0,231
Aumento da creatina fosfoquinase	0	0,036	0,036	0
Aumento da aspartato aminotransferase	0,156	0,111	0,067	0,133
Rinorreia	0,11	0,269	0,28	0,133
Rinite	0,11	0,111	0	0,087
Gripe	0,133	0	0,243	0
Sinusite	0,088	0	0,033	0,087
Aumento da bilirrubina	0	0	0,033	0

7.1.2. Custos

O custo anual de aquisição de foi derivado da posologia do tratamento e do preço do medicamento extraído da lista de preços de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foi utilizado o preço máximo de venda ao governo sem impostos, Tabela 14.

Tabela 14. Custo anual do tratamento com ELX/TEZ/IVA (Trikafta®)

	ELX/TEZ/IVA (Trikafta®)
Custo do medicamento	R\$ 49.058,80*
Comprimidos por embalagem	84
Comprimidos por dia	3
Custo anual de aquisição	R\$ 639.954,53

*Valor proposto pelo demandante, que segue a lista da CMED e o modelo de negócio que a Vertex opera no Brasil é o de importação direta que dispõe de imunidade tributária

Para o Ivacaftor o cálculo foi feito com base no último valor aprovado dos Contratos do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, de R\$ 49.058,80 por embalagem.

Além disso, um desconto de 28% foi concedido para ELX/TEZ/IVA. Para esta análise, foram calculados como custos anuais de aquisição, usando 365,25 dias, equivalente a um ano.

Não é realista supor que os preços de medicamentos permanecerão constantes por todo o horizonte temporal, que podem ser décadas para alguns pacientes simulados no modelo, especialmente devido ao provável advento de opções genéricas entrando no mercado após as patentes expirarem.

De acordo com a introdução para aprovação de genéricos no Brasil pela Lei no 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, também mencionada na Resolução CMED nº 2 de 2004 para a Categoria VI, o preço do genérico não pode exceder 65% do preço máximo do originador. Desta forma o modelo assume que o preço diminui quando a exclusividade é perdida, o que ocorrerá em 15 anos para ELX/TEZ/IVA e em 5 anos para IVA. Portanto, foi utilizado o limite de preço de 65% como uma abordagem conservadora, pois representa a aplicação de desconto mínimo para medicamentos genéricos.

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

Os dados públicos (“dissemin”) do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e do Sistema de Informação Ambulatorial (SAI) do DATASUS de abril de 2020 a março de 2021 foram utilizados para estimar o custo do acompanhamento anual da doença e do tratamento das exacerbações pulmonares. Para todas as extrações os seguintes CID foram utilizados: E84.0, E84.1, E84.8, E84.9. Para o monitoramento hospitalar, foi utilizado o banco de dados RD [dados consolidados de pacientes internados]; para acompanhamento ambulatorial sem uso de medicamentos, utilizou-se o banco de dados AP [dados ambulatoriais] e, para o custo anual dos medicamentos, foi utilizado o banco de dados AM [dados de medicamentos]. O custo do monitoramento hospitalar e da assistência farmacêutica foi calculado como a média dos gastos totais em procedimentos relacionados à FC por paciente. Para o monitoramento hospitalar, foi calculado o custo total médio por evento de procedimentos relacionados à FC e assumiu-se um evento por ano por paciente (14).

Feng *et al.* (89) estudaram o impacto do ivacaftor nos resultados de hospitalização relacionados à FC nos EUA, e a análise indicou que as internações relacionadas com a FC diminuíram 81% após o início do medicamento. Uma vez que todos os moduladores de CFTR mostraram impacto semelhante em eventos de internação durante os ensaios clínicos e durante os estudos de extensão aberta, a redução em internações hospitalares foi aplicada ao custo de internações hospitalares para pacientes tratados com moduladores de CFTR.

O impacto esperado dos moduladores de CFTR nos custos com outros medicamentos foi derivado de outro estudo de coorte retrospectivo de 84 pacientes que receberam ivacaftor entre 2012 e 2014 em um plano de saúde comercial dos EUA (90). O estudo avaliou mudanças com relação às exacerbações pulmonares, hospitalizações e uso de antibióticos intravenosos nos 12 meses antes e depois do início da terapia com ivacaftor em um cenário de mundo real. O estudo relatou que o uso ambulatorial de antibióticos intravenosos e de antibióticos inalatórios diminuiu significativamente no período pós uso do ivacaftor, de 29,8% para 16,7% (redução de 44,0%) e 47,6% para 36,9% (redução de 22,5%), respectivamente. A redução de 22,5% no uso de antibióticos inalatórios observada após o início do ivacaftor foi considerada representativa da redução nos custos de tobramicina incorridos por pacientes tratados com moduladores de CFTR. No modelo, o custo total da farmacoterapia para tratamento padrão foi de R\$ 6.098,39 e, para os moduladores de CFTR, foi aplicada redução de 22,5% no uso da tobramicina (os custos dos demais medicamentos, dornase alfa e pancreatina, foi considerada igual no tratamento padrão). A *Tabela 15* mostra os custos de farmacoterapia para os moduladores de CFTR e o tratamento padrão.

Tabela 15. Custos de farmacoterapia no uso de moduladores de CFTR e tratamento padrão.

Custos de farmacoterapia	Tratamento padrão	Moduladores de CFTR
Dornase alfa e pancreatina	R\$ 5.048,55	R\$ 5.175,25
Tobramicina	R\$ 6.098,39	R\$ R\$ 5.750,28
Total	R\$ 6.708,23	R\$ 6.325,31

Os custos obtidos por meio do DATASUS foram aplicados aos pacientes que recebem atendimento padrão. Para pacientes em uso de moduladores de CFTR, foram aplicadas as reduções apresentadas anteriormente para gastos com medicamentos e monitoramento hospitalar. O custo do acompanhamento ambulatorial foi o mesmo para os dois grupos. Assumiu-se que esses valores (os obtidos do DATASUS e os resultantes de reduções específicas) foram aplicados a pacientes com ppVEF1 entre 40 e 70. Para indivíduos com ppVEF1 <40, foi assumido um custo 10% maior, e para indivíduos com a ppVEF1 ≥70, foi assumida uma redução de 10%. Os custos anuais de monitoramento do paciente são apresentados na *Tabela 16*.

Tabela 16. Custo anual de monitoramento dos pacientes conforme grupo de tratamento.

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

Uma das revisões de prontuários dos EUA relatou que menos exacerbações pulmonares exigiram internação hospitalar nos 12 meses após o início do tratamento com ivacaftor em comparação com os 12 meses anteriores ao tratamento (13% *versus* 25%, $p = 0,033$) (90). No entanto, o modelo conservadoramente assume que o custo de um episódio de exacerbação pulmonar é o mesmo para um paciente que recebe modulador de CFTR e um paciente que recebe apenas o tratamento padrão, de modo a não superestimar o impacto do tratamento nas exacerbações pulmonares (dado que a redução na taxa de eventos de exacerbação é rastreada explicitamente no modelo).

O custo da exacerbação pulmonar foi o custo médio por procedimento principal “03.03.14.002-0 Tratamento da fibrose cística com manifestações pulmonares” de abril de 2020 a março de 2021. Este procedimento não foi considerado para os demais custeios, de forma a evitar que fosse contabilizado duas vezes. Assim como para os demais custos de gerenciamento, considerou-se o custo do DATASUS para os pacientes com

ppVEF1 entre 40 e 70. Para aqueles com ppVEF1 < 40 o custo foi aumentado em 10% e, para aqueles com ppVEF1 ≥ 70, o custo foi diminuído em 10%, Tabela 17.

Tabela 17. Custo do evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1

Função pulmonar	Custo por evento de exacerbação pulmonar
ppVEF1 ≥ 70	R\$ 2.170,02
ppVEF1 70-40	R\$ 2.411,13
ppVEF1 ≤ 40	R\$ 2.652,25

Os custos do transplante e do acompanhamento anual dos pacientes transplantados foram extraídos do DATASUS. Foi realizada uma extração dos dados abertos do Sistema de Informação Hospitalar e do Sistema de Informação de Ambulatorial do DATASUS (“dissemin”) de janeiro de 2010 a dezembro de 2021. Pelo relacionamento determinístico-probabilístico de registros, foi possível identificar pacientes com CID de FC (E84.0, E84.1, E84.8, E84.9) e CID de transplante pulmonar (Z94.2) e acompanhá-los desde a realização do procedimento cirúrgico (data índice). Para os procedimentos com valor zerado, foi realizada busca no Sigtap. Caso o procedimento não tivesse valor na Tabela do SUS, foi realizada busca no Painel de Preços do Ministério da Economia em 02/02/2021 tendo sido coletado o valor da unidade da compra por licitação mais atual, dando preferência pelas compras realizadas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde.

O custo por ano de acompanhamento apresentados na *Tabela 18* correspondem à média de gasto anual por paciente. Devido ao pequeno número de pacientes com dados disponíveis a partir do terceiro ano, aplicou-se o mesmo custo de monitoramento do segundo ano após o transplante para todos os anos subsequentes.

Tabela 18. Custo do transplante de pulmão e do acompanhamento dos transplantados

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

Para estimar os custos dos eventos adversos foram considerados os valores dos procedimentos da Tabela Sigtap ponderados pela taxa anualizada em que ocorrem, conforme mencionado anteriormente na seção de eventos adversos,

Tabela 19.

Tabela 19. Custo por evento adverso.

Evento adverso	Custo por evento	IVA		ELX/TEZ/IVA		Tratamento padrão		Procedimento SIGTAP
		6-11 anos	≥12 anos	6-11 anos	≥12 anos	6-11 anos	≥12 anos	
Cefaleia	R\$ 10,00	R\$ 3,40	R\$ 2,82	R\$ 6,02	R\$ 5,66	R\$ 2,02	R\$ 3,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 152,97	R\$ 43,48	R\$ 43,08	R\$ 60,43	R\$ 15,14	R\$ 34,56	R\$ 44,02	0303140100 TRATAMENTO DE INFECCOES AGUDAS DAS VIAS AEREAS SUPERIORES
Dor abdominal	R\$ 10,00	R\$ 1,81	R\$ 1,85	R\$ 2,80	R\$ 3,54	R\$ 2,26	R\$ 2,03	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Diarreia	R\$ 324,90	R\$ 43,15	R\$ 50,04	R\$ 78,92	81,55	R\$ 28,45	R\$ 50,82	03.03.01.006-1 - TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS INTESTINAIS
Rash	R\$ 10,00	R\$ 0,87	R\$ 1,69	R\$ 2,80	R\$ 0,99	R\$ 0,22	R\$ 1,11	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Alanina aminotransferase aumentada	R\$ 139,42	R\$ 12,09	R\$ 9,38	R\$ 33,87	R\$ 56,60	R\$ 28,19	R\$ 10,71	03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS
Congestão nasal	R\$ 10,00	R\$ 2,31	R\$ 2,48	R\$ 3,56	R\$ 2,00	R\$ 1,79	R\$ 1,68	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Creatina fosfoquinase aumentada	R\$ 139,42	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 9,30	R\$ 13,80	R\$ 0,00	R\$ 13,84	03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS
Aspartato aminotransferase aumentada	R\$ 139,42	R\$ 18,52	R\$ 9,38	R\$ 9,30	R\$ 56,60	R\$ 21,70	R\$ 6,07	03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS
Rinorreia	R\$ 10,00	R\$ 1,33	R\$ 0,54	R\$ 2,80	R\$ 1,49	R\$ 1,10	R\$ 0,66	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Rinite	R\$ 10,00	R\$ 0,87	R\$ 0,81	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1,10	R\$ 1,22	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Gripe	R\$ 582,42	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 141,48	R\$ 57,66	R\$ 77,28	R\$ 18,98	03.03.14.015-1 - TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE)
Sinusite	R\$ 152,97	R\$ 13,26	R\$ 14,60	R\$ 5,06	R\$ 0,00	R\$ 13,39	R\$ 13,46	03.03.14.010-0 - TRATAMENTO DE INFECCOES AGUDAS DAS VIAS AEREAS SUPERIORES
Bilirrubina sanguínea aumentada	R\$ 139,42	R\$ 0,00	R\$ 1,83	R\$ 4,61	R\$ 27,88	R\$ 0,00	R\$ 3,02	03.03.03.004-6 - TRATAMENTO DE DISTURBIOS METABOLICOS
Custo total anual por paciente		R\$ 141,09	R\$ 138,51	R\$ 360,94	R\$ 322,93	R\$ 212,05	R\$ 171,12	

Valores de Utilidade

Solem *et al.* (21,91,92) estimaram uma equação que define a relação entre a utilidade (escores do instrumento EQ-5D) e dois fatores de risco: o ppVEF1 e a ocorrência de exacerbações pulmonares. A relação estimada é a seguinte:

$$U = \beta_0 + \beta_1 \times \text{ppvVEF1} + \beta_2 \text{ppvVEF1}^2$$

Onde U é a pontuação de utilidade obtida em EQ-5D e β_0 , β_1 e β_2 , são coeficientes do modelo. No pôster apresentado na 21a Conferência Internacional Anual da ISPOR, em 2016, os autores mostraram as estimativas dos parâmetros para o Reino Unido e EUA. A análise foi concluída para o cenário nacional, utilizando o valor EQ-5D estimado para o Brasil. Os resultados da referida análise, utilizada neste estudo de avaliação econômica, são apresentados na Tabela 20

Tabela 20. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação de utilidade.

Parâmetro	Coeficiente	Valor de p
β_0	0,686	<0,001
β_1	0,535	<0,001
β_2	-0,274	0,002

O modelo econômico aplica uma desutilidade de 0,07 para a ocorrência de uma exacerbação pulmonar que requer tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalização com base na diminuição da utilidade EQ-5D observada para cada evento entre os pacientes no estudo pivotal do ivacaftor, STRIVE (21). Considera-se que cada exacerbação dura 30 dias, com base na duração média das exacerbações em ambos os braços de tratamento do STRIVE (21). Este é um pressuposto conservador, uma vez que os moduladores de CFTR demonstraram uma redução na duração desses eventos, bem como na sua frequência.

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

Atribuir pontuações de utilidade com base apenas em ppVEF1 e exacerbações pulmonares não conseguiria capturar os benefícios extrapulmonares do ELX/TEZ/IVA, incluindo benefícios para outros órgãos e melhorias gerais no funcionamento, bem-estar e qualidade de vida não relacionadas aos resultados respiratórios. Em todos os ensaios clínicos de Fase 3 do ELX/TEZ/IVA o tratamento proporcionou benefícios em vários domínios não respiratórios do CFQ-R, incluindo funcionamento físico, funcionamento social, percepções de saúde, vitalidade e carga de tratamento. O modelo captura esses benefícios incorporando um incremento de utilidade específica do tratamento - ou seja, um aumento na utilidade acima do previsto com base no ppVEF1 para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA. A magnitude desse incremento de utilidade foi derivada de análises *post-hoc* nas quais o algoritmo de pontuação baseado em preferência CFQ-R-8D foi usado para calcular as utilidades do estado de saúde a partir dos dados CFQ-R coletados nos ensaios clínicos ELX/TEZ/IVA em pacientes com idade ≥ 12 anos com genótipo F/FM (Estudo 102) (90). O estudo 102 foi escolhido porque permite a estimativa direta do benefício do tratamento com CFQ-R-8D ajustado por placebo e porque o estudo 102 foi projetado para demonstrar o efeito do tratamento de ELX/TEZ/IVA em um único alelo F508del-CFTR, que permite, portanto, a extrapolação para outros genótipos (93).

A utilidade média do CFQ-R-8D no início do estudo foi de 0,81 nas coortes ELX/TEZ/IVA e placebo do Estudo 102. Na semana 4 do estudo, a utilidade média aumentou 0,07 entre os pacientes que receberam ELX/TEX/IVA e diminuiu 0,01 entre os que receberam placebo. No modelo de efeitos mistos para medidas repetidas não ajustado, ELX/TEZ/IVA forneceu um benefício de utilidade de 0,083 ($p < 0,001$) *versus* placebo nos dados da semana 4 à semana 24 do Estudo 102. Em outro modelo com ajuste no impacto de ppVEF1 na utilidade, o benefício de utilidade específico do tratamento foi de 0,08 ($p < 0,001$). Isto representa o benefício de utilidade fornecido por ELX/TEZ/IVA acima e além daquele fornecido com base na melhora observada em ppVEF1 (90). Assim, o modelo econômico assume que um paciente tratado com ELX/TEZ/IVA terá uma pontuação de utilidade que é 0,08 unidades superiores que a de um paciente com o mesmo valor de ppVEF1 que está recebendo apenas tratamento padrão.

Os pressupostos para a utilidade pós-transplante de pulmão são baseados nos resultados publicados por Whiting *et al.* (2014) (94), que calcularam valores de utilidade EQ-5D ponderadas para pacientes pós-transplante de pulmão. O número de meses desde o transplante foi usado para ponderar os valores médios de utilidade medidos em diferentes períodos após o transplante pulmonar bilateral. O valor de utilidade EQ-5D resultante aplicado a todos os pacientes pós-transplante de pulmão foi 0,81.

7.1.3. Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise avaliou um limite inferior e superior para cada parâmetro considerado no modelo. Os limites foram derivados de estatísticas descritivas (por exemplo, intervalos de confiança de 95%). Os resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado, classificando do parâmetro mais sensível ao menos sensível.

Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística do modelo são exibidos em gráficos de dispersão de custo-efetividade incremental, que mostram a variabilidade nos custos e QALY's incrementais para cada população acima de 1.000 iterações da análise de sensibilidade probabilística.

7.2. Resultados da análise de custo-efetividade

Os resultados da Tabela 21 mostraram um aumento de 30,21 anos de vida incrementais, sem taxa de desconto, 7,1 QALY e uma RCEI de R\$ 771.132 por QALY com taxa de desconto de 5%. Quando analisamos o cenário sem desconto, são 32 QALY incrementais com uma RCEI de R\$ 363.602 por QALY.

Em relação às análises de cenários, como mencionado anteriormente, o demandante considerou que devido a FC ser uma doença crônica, foi realizada análise com o uso de taxas de descontos diferenciadas. Nesse sentido, a *Tabela 21* abaixo representa os resultados da análise de cenários.

Tabela 21. Resultados de custo-efetividade do ELX/TEZ/IVA para os pacientes elegíveis para a população geral ponderada.

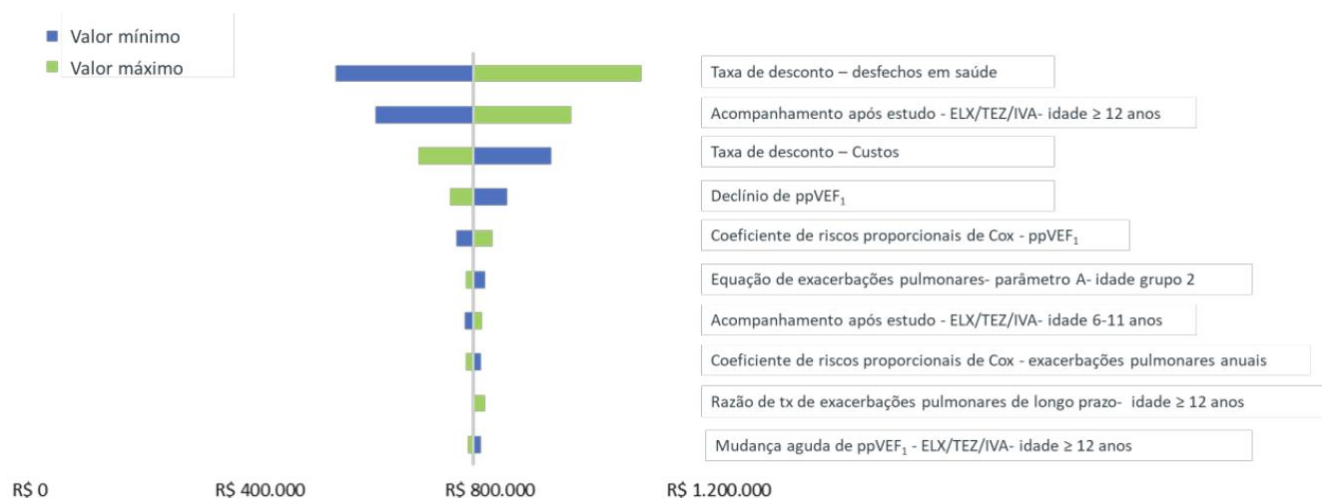
Cenários	Mediana de sobrevida (anos)	Anos de vida incrementais (sem desconto)	QALY Incremental (com desconto)	Custo incremental (R\$) (com desconto)	RCEI com desconto (R\$/LY)	RCEI com desconto (R\$/QALY)
Caso base (Taxa de desconto de 5% para custos e desfechos)	69,25	30,21	7,15	5.512.092	912.013	771.132
Cenário 1 (sem taxa de desconto)	69,25	30,21	31,98	11.628.372	384.857	363.602
Cenário 2 (taxa de desconto de 5% para custos e de 1,5% para desfechos clínicos)	69,25	30,21	18,78	5.512.092	293.551	319.423

QALY =Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI= Razão de custo-efetividade incremental; LY= Anos de vida ganhos

Quanto a análise de sensibilidade determinística, a taxa de desconto nos resultados de saúde, a adesão pós-teste ao ELX/TEZ/IVA na população com mais de 12 anos e a taxa de desconto nos custos foram os parâmetros mais sensíveis para impactar os resultados,

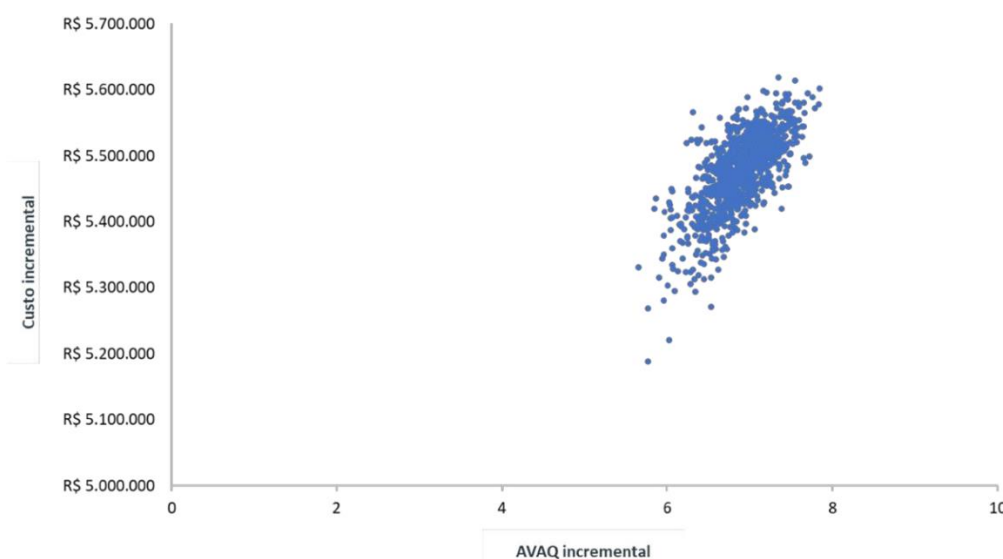
Figura 14.

Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA versus padrão de tratamento para a população geral ponderada



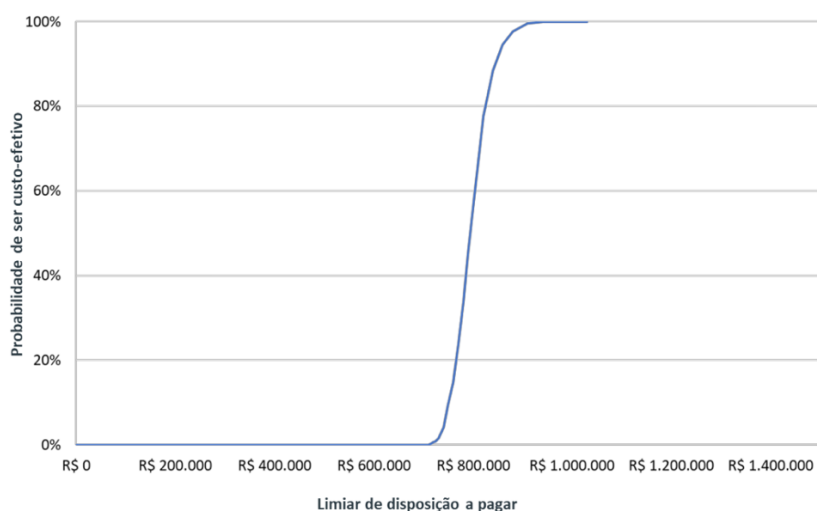
Quanto à análise de sensibilidade probabilística, todos os pontos resultantes permanecem no primeiro quadrante do gráfico de dispersão, indicando que ELX/TEZ/IVA é consistentemente mais eficaz e mais caro em comparação ao tratamento padrão, Figura 15. Em relação à curva de aceitabilidade de custo-efetividade para ELX/TEZ/IVA, o resultado é apresentado na Figura 16.

Figura 15. Gráfico de dispersão para a análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA versus padrão de tratamento - população ponderada.



A Figura 16, contém o gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística, e mostra que 100% das simulações indicam um custo incremental para adição de 1 ano de vida ajustada pela qualidade (QALY)

Figura 16. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para ELX/TEZ/IVA versus padrão de atendimento para a população ponderada.



A curva de aceitabilidade mostra que para um aumento mínimo na probabilidade de ser uma tecnologia custo-efetiva, a disposição a pagar por um 1 ano de vida ajustada pela qualidade deveria ser maior que R\$700.000,00.

A Tabela 22, mostram os resultados estratificados por subgrupo de genótipos, e ao longo do horizonte temporal, o tratamento com ELX/TEZ/IVA para pacientes com idade ≥ 6 anos aumentou de 19,7 a 31,6 anos de vida (com taxa de desconto) dependendo do comparador e genotipagem.

Tabela 22. Resultados de custo-efetividade do caso base em todos os genótipos e comparadores.

Genótipo e comparador	ELX/TEZ/IVA Mediana de sobrevida (anos)	Anos de vida Incrementais (sem desconto)	QALY incremental (com desconto)	Custo total incremental (com desconto)	RCEI com desconto (Custo/ QALY)
F/F					
ELX/TEZ/IVA vs Tratamento padrão	71,5	31,6	7,4	R\$ 5.614.393	R\$ 756.790
F/FM					
ELX/TEZ/IVA vs Tratamento padrão	67,5	29,8	7,1	R\$ 5.526.698	R\$ 777.207
F/G					
ELX/TEZ/IVA vs IVA		19,7	4,1	R\$ 1.784.911	R\$ 432.049
ELX/TEZ/IVA vs Tratamento padrão	68	30,2	7,3	R\$ 5.519.707	R\$ 759.644
F/FR					
ELX/TEZ/IVA vs Tratamento padrão	62,1	20,4	4,9	R\$ 5.132.422	R\$ 1.042.507

7.3 Impacto orçamentário

Esta análise foi realizada, pelo demandante e revisada pela CONITEC, usou a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de 5 anos, e estão em consonância com as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde Brasileiro, elaboradas pelo Ministério da Saúde (95).

Para o estudo, foram considerados os seguintes cenários:

- Cenário de referência: é o cenário atual do SUS, sem ELX/TEZ/IVA, onde a maioria dos pacientes com pelo menos uma deleção f508del não fazem uso de moduladores de CFTR, usando apenas o tratamento padrão, e uma pequena porcentagem desses pacientes possuem mutação específica e, por isso, utilizam IVA.
- Cenário alternativo: considera a incorporação de ELX/TEZ/IVA e, de acordo com o *market share* estimado, haveria uma migração gradual dos pacientes para ELX/TEZ/IVA. Sendo que no primeiro ano, haveria pacientes que não fazem uso de moduladores de CFTR, pacientes em uso de IVA e pacientes em uso de ELX/TEZ/IVA.

O tratamento padrão no manejo do paciente com FC tem sido mais reativo, abordando as consequências da disfunção da proteína CFTR nos diferentes órgãos, como insuficiência pancreática, doença hepática, fluidificação e eliminação de secreções respiratórias, infecções respiratórias e manejo da doença pulmonar avançada, além de outras manifestações como diabetes mellitus, doença óssea e doença dos seios nasais. Desta forma, o custo do tratamento padrão leva em consideração o manejo do paciente com os tratamentos não farmacológicos, envolvendo fisioterapia respiratória diária, uso de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP), acompanhamento nutricional (devido à perda de peso excessiva) e na doença pulmonar avançada, o transplante pulmonar é considerado. O custo de tratamento não medicamentosos é difícil de ser captado de forma precisa, no entanto, o custo não é elevado e a perda de precisão não deve impactar no custo total do manejo da doença, como o tratamento farmacológico. O tratamento medicamentoso envolve uso de enzimas pancreáticas, uso de medicamentos para fluidificação por nebulização e broncodilatadores, como a alfadornase, o uso de antibióticos, como a tobramicina e o colimetato de sódio. Os custos de monitoramento da doença também foram incluídos no modelo de custo do tratamento padrão, para capturar o custo de cuidados médicos de rotina para FC, incluindo consultas, hospitalizações, prevenção de infecções, e o gerenciamento de comorbidades.

Importante o entendimento que com o uso de moduladores da proteína CFTR, seja o Ivacaftor (já disponível no SUS para genótipo específico) ou o uso da terapia tripla com ELX/TEZ/IVA, o tratamento padrão também será realizado, mas como os moduladores da proteína CFTR diminuem significativamente as consequências relacionadas a doença, os custos deste tratamento padrão são menores.

7.3.1 Cálculo da população elegível

O comparador e a população utilizados no modelo de impacto orçamentário é o descrito pelo PICO e, portanto, também na análise de custo-efetividade. Em ambas as análises foi utilizado o comparador com a proporção simulada entre os diversos subgrupos de mutação, mas que continham pelo menos uma mutação do gene f508del. Além disso, no cenário de referência, que é o atual do SUS, parte desta população recebe tratamento com ivacaftor e parte recebe o tratamento padrão, ou seja, o manejo da doença é feito sem moduladores do CFTR, Tabela 25.

A projeção de pacientes potenciais usuários da tecnologia, calculado pelo demandante foi estimado com base nos dados do REBRAFC 2019, portanto por demanda aferida, para a população elegível para tratamento com ELX/TEZ/IVA. Para o ajuste de crescimento populacional, considerando que 2023 é o ano mais adequado para o ajuste de início, foi utilizado os dados da população projetada de 2019 até 2027 do IBGE, resultando em uma taxa de crescimento anual composta (TCAC) de 0,66% ao ano, Tabela 23.

Tabela 23. Projeções da população brasileira do IBGE para os anos de 2019 a 2027 e TCAC calculado para o período.

Ano	População
2019	210.147.125
2020	211.755.692
2021	213.317.639
2022	214.317.639
2023	216.284.269
2024	217.684.462
2025	219.029.093
2026	220.316.530
2027	221.545.234
TCAC	0,66%

Ajustando o número total de pacientes com idade superior a 6 anos (6+) pelo crescimento anual de cada ano, o número estimado de pacientes com 6 anos ou mais e pelo menos uma mutação F508del em 2023 será 1.703 pacientes, conforme Tabela 24, considerando que pacientes do primeiro ano são advindos da REBRAFC.

Tabela 24. Pacientes com fibrose cística igual ou maiores de 6 anos de idade, elegíveis ao tratamento, ajustados de acordo com REBRAFC 2019.

Ano	Pacientes com FC (n)
2019	1.659
2020	1.670

2021	1.681
2022	1.692
2023	1.703
2024	1.715
2025	1.726
2026	1.737
2027	1.749

Para o cenário de referência, cenário atual do SUS sem ELX/TEZ/IVA, assumiu-se que os pacientes seriam tratados com tratamento padrão ou IVA, de modo que os demais pacientes não tratados com IVA seriam tratados apenas com tratamento padrão, Tabela 25.

Tabela 25. *Market share* para o cenário de referência (sem ELX/TEZ/IVA).

Cenário de referência (cenário atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Sem moduladores CFTR	99,2%	99,2%	99,1%	99,0%	99,0%
IVA (população F/G)	0,8%	0,8%	0,9%	1,0%	1,0%

A participação de mercado para o cenário com ELX/TEZ/IVA também assumiu a participação ajustada do primeiro ano para IVA, mas cairia para zero ao final do período de 5 anos, restando apenas pacientes recebendo tratamento padrão ou ELX/TEZ/IVA. Assumiu-se então que a participação de mercado para a nova tecnologia seria a mesma apresentada para IVA no dossiê da Conitec 2020 (considerando ELX/TEZ/IVA e IVA para a população F/G), Tabela 26. *Market share* para o cenário alternativo (com ELX/TEZ/IVA).

Tabela 26. *Market share* para o cenário alternativo (com ELX/TEZ/IVA).

Cenário sem intervenção (cenário atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Sem moduladores CFTR	45,2%	41,4%	37,6%	31,8%	30,0%
IVA (população F/G)	0,8%	0,6%	0,4%	0,2%	0%
ELX/TEZ/IVA	54%	58%	62%	66%	70%

Com a demanda aferida estimada e o *market share* definido, o número de pacientes que utilizaria cada um dos tratamentos nos dois cenários foi estimado nas tabelas abaixo, Tabela 27 e Tabela 28.

Tabela 27. População do cenário de referência (população por genótipo, sem o uso de ELX/TEZ/IVA).

População	2023	2024	2025	2026	2027
Sem moduladores CFTR	1.690	1.700	1.710	1.721	1.731
F/F	795	801	806	811	817
F/FM	832	837	843	849	854
F/FR	57	57	57	58	58
F/G	6	5	4	3	2
IVA	14	15	16	17	18
F/G	14	15	16	17	18

Tabela 28. População do cenário alternativo (população por genótipo, com ELX/TEZ/IVA).

População	2023	2024	2025	2026	2027
Sem moduladores CFTR	770	710	649	553	525
F/F	364	335	307	261	248
F/FM	380	335	321	273	259
F/FR	26	24	22	19	18
F/G	0	0	0	0	0
IVA (população F/G)	14	10	7	3	0
F/G	14	10	7	3	0
ELX/TEZ/IVA	920	995	1070	1.181	1.224
F/F	432	465	499	550	569
F/FM	452	457	522	576	595
F/FR	31	33	36	39	41
F/G	6	9	13	16	20

Uma taxa de descontinuação de 13,6% foi assumida para os moduladores CFTR conforme relatado anteriormente. Para ELX/TEZ/IVA, a descontinuação foi aplicada a partir de 2024, uma vez que 2023 é o ano da sua primeira disponibilização. Para o IVA, como a tecnologia foi incorporada desde 2020, considera-se a descontinuação desde 2023 até o final do horizonte de 5 anos,

Tabela 29.

Tabela 29. Descontinuação de pacientes para moduladores FCTR nos cenários de referência e alternativos

Cenário de referência (sem ELX/TEZ/IVA)	2023	2024	2025	2026	2027
Descontinuação do IVA	2	2	2	2	2
Cenário alternativo (com ELX/TEZ/IVA)	2023	2024	2025	2026	2027
Descontinuação do ELX/TEZ/IVA	0	136	146	161	167
Descontinuação do IVA	2	1	1	0	0

7.3.2 Custo do Cenário de Referência

Para calcular os custos do cenário de referência foi considerado que os pacientes que não utilizam moduladores CFTR fariam o uso apenas de tratamento padrão, e para os que utilizariam IVA, considerou-se o custo de aquisição do medicamento somado ao tratamento padrão proporcional, uma vez que o uso de IVA diminui as consequências relacionadas a doença, sendo esse custo menor.

O custo do tratamento padrão foi obtido a partir do custo médio anual dos últimos cinco anos, considerando o consumo total de APACs no período dividido pelo número de pacientes ativos no mesmo período, chegando ao valor de R\$ 212.840,13 por ano (96).

O custo do tratamento padrão para os pacientes em uso de IVA seriam 47% menores. Esse pressuposto foi assumido tendo como base dados de estudos de extensão abertos encontraram uma redução de 47% na taxa de declínio de ppVEF1 durante o tratamento com IVA em pacientes G551D com idade ≥ 6 anos. Dessa forma, considerou-se que o custo do tratamento padrão para os pacientes em uso de IVA seria de R\$ 112.805,27 por ano.

O custo anual de aquisição do IVA foi baseado no último preço que consta nos Contratos do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde de R\$ 49.058,80 por caixa. Para o cálculo foi considerado o uso do medicamento, conforme a posologia aprovada em bula, por 365,25 dias, o que equivale a um ano.

7.3.3 Custo do Cenário Alternativo

Para o cálculo do custo do cenário alternativo, além dos custos dos pacientes que não fazem uso de moduladores e os em uso de IVA, para os pacientes em uso de ELX/TEZ/IVA considerou-se que o custo referente ao tratamento padrão seria 90% menor do que o custo do tratamento padrão dos pacientes sem uso de moduladores CFTR. Esse pressuposto foi assumido tendo como base dados de estudos de extensão abertos que encontraram uma redução de 90% na taxa de declínio do ppVEF1 em relação aos pacientes em tratamento padrão. Dessa forma, considerou-se que o custo do tratamento padrão para os pacientes em uso de ELX/TEZ/IVA seria de R\$ 21.284,01 por ano.

Para o custo de aquisição de ELEX/TEZ/IVA foi considerado o preço ofertado pela empresa de R\$ 49.058,80 por caixa, que corresponde a um desconto de 28% sobre o PMVG sem impostos da tabela da CMED (nov/2022).

Para o cálculo foi considerado o uso do medicamento, conforme a posologia aprovada em bula, por 365,25 dias, o que equivale a um ano.

O resumo dos custos está disponível na Tabela 30.

Tabela 30. Resumo dos custos para tratamento padrão, IVA e ELX/TEZ/IVA.

	Custo anual do tratamento padrão por paciente	Custo anual de aquisição do modulador CFTR por paciente
Sem moduladores CFTR	R\$ 212.840,13	NA
IVA	R\$ 112.805,27	R\$ 639.954,53
ELX/TEZ/IVA	R\$ 21.284,01	R\$ 639.954,53

7.3.4 Resultado do Impacto Orçamentário

O resultado da análise de impacto orçamentário pode ser verificado na Tabela 31.

Tabela 31. Impacto do cenário de referência (sem ELX/TEZ/IVA), em R\$.

	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Sem moduladores CFTR	359.678.513	361.866.902	364.055.399	366.242.937	368.428.365	1.820.272.116
F/F	169.310.576	170.432.124	171.561.102	172.697.558	173.841.542	857.842.902
F/FM	177.065.707	178.238.627	179.419.317	80.607.827	181.804.211	797.135.689
F/FR	12.068.743	12.148.689	12.229.165	12.310.173	12.391.718	61.148.488
F/G	1.233.486	1.047.461	845.815	627.378	390.894	4.145.034
IVA	8.788.723	9.439.940	10.139.410	10.890.708	11.697.675	50.956.456
F/G	8.788.723	9.439.940	10.139.410	10.890.708	11.697.675	50.956.456
TOTAL	368.467.236	371.306.842	374.194.809	377.133.645	380.126.041	1.871.228.573

Tabela 32. Impacto do cenário alternativo (com ELX/TEZ/IVA), em R\$.

	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Sem moduladores CFTR	163.897.924	151.115.202	138.155.938	117.622.165	111.677.737	682.468.966
F/F	77.416.758	71.378.873	65.257.598	55.558.524	52.750.688	322.362.441

F/FM	80.962.769	74.648.323	68.246.669	58.103.336	55.166.890	337.127.987
F/FR	5.518.397	5.088.006	4.651.672	3.960.305	3.760.158	22.978.538
F/G	0	0	0	0	0	0
IVA	8.788.723	6.618.054	4.418.241	2.188.994	0	22.014.012
F/G	8.788.723	6.618.054	4.418.241	2.188.994	0	22.014.012
ELX/TEZ/IVA	608.239.014	567.790.238	610.968.736	674.533.589	698.972.481	3.160.504.058
F/F	285.490.026	265.782.238	285.116.698	314.083.467	324.555.107	1.475.027.536
F/FM	298.566.661	277.956.174	298.176.234	328.469.801	339.421.086	1.542.589.956
F/FR	20.350.211	18.945.406	20.323.599	22.388.399	23.134.835	105.142.450
F/G	3.832.117	5.106.421	7.352.204	9.591.921	11.861.453	37.744.116
Total	780.925.662	725.523.495	753.542.916	794.344.748	810.650.218	3.864.987.039

O impacto incremental ano a ano do ELX/TEZ/IVA variou de R\$ 354 milhões a R\$ 431 milhões, com um impacto acumulado de 5 anos estimado em R\$ 1,99 bilhão para tratar aproximadamente 1.224 pacientes no Brasil, Tabela 33.

Tabela 33. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de ELX/TEZ/IVA (em R\$).

	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
F/F	193.596.208	166.728.986	178.813.195	196.944.432	203.464.253	939.547.074
F/FM	202.463.723	174.365.870	187.003.586	205.965.310	212.783.765	982.582.254
F/FR	13.799.864	11.884.723	12.746.106	14.038.531	14.503.275	66.972.500
F/G	2.598.631	1.237.073	785.220	262.829	-227.116	4.656.637
Impacto a cada ano	412.458.426	354.216.652	379.348.107	417.211.102	430.524.177	1.993.758.465

Para melhor entendimento dos valores do impacto orçamentário, apresentamos a tabela abaixo que carrega todos os números de pacientes e valores estimados no cálculo final, **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Tabela 34:Resultado final do cálculo do impacto orçamentário

CENÁRIO DE REFERÊNCIA (CR)							
Ano	1	2	3	4	5	Total (5 anos)	Valores anuais por paciente
Número de pacientes							Tratamento padrão (b) Custo de aquisição do medicamento
Sem moduladores CFTR (a)	1.690	1.700	1.710	1.721	1.731	8.552	R\$ 212.840,13 NA
SUBTOTAL CR 1 (a*b)	R\$ 359.699.819,70	R\$ 361.828.221,00	R\$ 363.956.622,30	R\$ 366.297.863,73	R\$ 368.426.265,03	R\$ 1.820.208.791,76	
Número de pacientes							Tratamento padrão com IVA (d) Custo de aquisição do IVA (e)
IVA (c)	12	13	14	15	16	70	
Custo IVA 1 – total tratamento padrão (c*d)	R\$ 1.353.663,24	R\$ 1.466.468,51	R\$ 1.579.273,78	R\$ 1.692.079,05	R\$ 1.804.884,32	R\$ 7.896.368,90	R\$ 112.805,27 R\$ 639.954,53
Custo IVA 2 – total custo de aquisição (c*e)	R\$ 7.679.454,36	R\$ 8.319.408,89	R\$ 8.959.363,42	R\$ 9.599.317,95	R\$ 10.239.272,48	R\$ 44.796.817,10	
SUBTOTAL CR 2 (Custo IVA 1 + 2)	R\$ 9.033.117,60	R\$ 9.785.877,40	R\$ 10.538.637,20	R\$ 11.291.397,00	R\$ 12.044.156,80	R\$ 52.693.186,00	
TOTAL CR (Subtotal 1+2)	R\$ 368.732.937,30	R\$ 371.614.098,40	R\$ 374.495.259,50	R\$ 377.589.260,73	R\$ 380.470.421,83	R\$ 1.872.901.977,76	
CENÁRIO ALTERNATIVO (CA) - com a incorporação de ELX/TEZ/IVA							

Ano	1	2	3	4	5	Total (5 anos)	Valores anuais por paciente	
Número de pacientes							Tratamento padrão (b)	Custo de aquisição do medicamento
Sem moduladores CFTR (a)	770	710	649	553	525	3.207	R\$ 212.840,13	NA
SUBTOTAL CA 1 (a*b)	R\$ 163.886.900,10	R\$ 151.116.492,30	R\$ 138.133.244,37	R\$ 117.700.591,89	R\$ 111.741.068,25	R\$ 682.578.296,91		
Número de pacientes							Tratamento padrão com IVA (d)	Custo de aquisição do IVA (e)
IVA (c)	12	9	6	3	0	30		
Custo IVA 1 – total tratamento padrão (c*d)	R\$ 1.353.663,24	R\$ 1.015.247,43	R\$ 676.831,62	R\$ 338.415,81	R\$ 0,00	R\$ 3.384.158,10	R\$ 112.805,27	R\$ 639.954,53
Custo IVA 2 – total custo de aquisição (c*e)	R\$ 7.679.454,36	R\$ 5.759.590,77	R\$ 3.839.727,18	R\$ 1.919.863,59	R\$ 0,00	R\$ 19.198.635,90		
SUBTOTAL CA 2 (Custo IVA 1 + 2)	R\$ 9.033.117,60	R\$ 6.774.838,20	R\$ 4.516.558,80	R\$ 2.258.279,40	R\$ 0,00	R\$ 22.582.794,00		
Número de pacientes							Tratamento padrão com ELX/TEZ/IVA (g)	Custo de aquisição do ELX/TEZ/IVA (h)
ELX/TEZ/IVA (f)	920	859	924	1.020	1.057	4.780		
Custo ELX/TEZ/IVA 1 – total tratamento padrão (f*g)	R\$ 19.581.289,20	R\$ 18.282.964,59	R\$ 19.666.425,24	R\$ 21.709.690,20	R\$ 22.497.198,57	R\$ 101.737.567,80	R\$ 21.284,01	R\$ 639.954,53

Custo ELX/TEZ/IVA 2 – total custo de aquisição (f*h)	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	588.758.167,60	549.720.941,27	591.317.985,72	652.753.620,60	676.431.938,21	3.058.982.653,40

SUBTOTAL CA 3 (Custo ELX/TEZ/IVA 1 + 2)	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	608.339.456,80	568.003.905,86	610.984.410,96	674.463.310,80	698.929.136,78	3.160.720.221,20

TOTAL CA (Subtotal CA 1+2+3)	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	781.259.474,50	725.895.236,36	753.634.214,13	794.422.182,09	810.670.205,03	3.865.881.312,11

IO incremental (TOTAL CA – TOTAL CR)	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	412.526.537,20	354.281.137,96	379.138.954,63	416.832.921,36	430.199.783,20	1.992.979.334,35

OBS: Pequenas variações nos valores subtotais e totais podem ter ocorrido pelo ajuste da modelagem de arredondamentos de valores

8. Recomendações de outras agências de ATS

8.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido

ELX/TEZ/IVA encontra-se em avaliação, data estimada para discussão em Out/2023.

8.2. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) - Canadá

Recomendação a favor do ELX/TEZ/IVA (Jun/2022) para o tratamento da FC em pacientes com 6 anos ou mais que apresentam pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. A incorporação foi condicionada ao atendimento de pelo menos um dos benefícios clínicos esperados, como aumento de 5% no percentual ppVEF₁, diminuição do número de exacerbações pulmonares ou do número de dias, diminuição em hospitalizações relacionadas à FC, nenhum declínio no índice de massa corporal ou uma melhora de pelo menos 4 pontos na escala de domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*. O preço do ELX/TEZ/IVA também foi mencionado, havendo a necessidade de ser custo-efetivo e acessível (97).

8.3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Austrália

PBAC emitiu sua recomendação a favor (Dez/2021), para a listagem de ELX/TEZ/IVA no *Pharmaceutical Benefit Scheme* (PBS) para o tratamento de pacientes com FC com 12 anos ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR, independentemente de genotipagem (ou seja, F/qualquer população). O preço também foi mencionado, tendo a instituição afirmado que poderia ser colocado dentro de uma faixa aceitável de RCEI com uma redução de preço, também afirmando que o paciente deve ser registrado no *Australian Cystic Fibrosis Database Registry* para ser elegível para receber ELX/TEZ/IVA e para a coleta de dados (98).

8.4. Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia

Até o momento, nenhuma avaliação do ELX/TEZ/IVA foi publicada pela SMC.

8.5. Haute Autorité de Santé (HAS) - França

Recomendou a incorporação do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com FC com idade igual ou superior a 6 anos e apresentando pelo menos uma mutação F508del do gene CFTR (Maio de 2022).

8.6. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Itália

A AIFA aprovou o reembolso na Itália de ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com FC com idade entre 6 e 11 anos que tenham pelo menos uma cópia da mutação F508del no gene CFTR. A extensão da indicação

para pacientes elegíveis havia sido aprovada pela Comissão Europeia em janeiro de 2022 e, até o momento, na Itália, o medicamento era reembolsável para pacientes pediátricos com 12 anos ou mais.

9. Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases ClinicalTrials.gov(99) e Cortellis™(100), a fim de identificar medicamentos potenciais o tratamento da fibrose cística em pessoas com 6 anos de idade ou mais, com ao menos uma mutação F508DEL no gene regulador de condução transmembrana (CFTR). A busca foi realizada em março de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Cystic fibrosis | Phase 2, 3, 4.

(ii) Cortellis™: Current Development Status (Indication (Cystic fibrosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)(101) ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA)(102) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA)(103) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi identificada uma tecnologia potencial para o tratamento da fibrose cística em pessoas com 6 anos de idade ou mais, com ao menos uma mutação F508DEL no gene regulador de condução transmembrana (CFTR), Quadro 1111.

Quadro 11. Tecnologia em desenvolvimento para tratamento da fibrose cística em pessoas com 6 anos de idade ou mais, com ao menos uma mutação F508DEL no gene regulador de condução transmembrana (CFTR).

Princípio ativo	Classe terapêutica	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovações para a população em análise
Vanzacaftor (VX-121) (Associação de vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor)	Corretor CFTR	Modula e estimula o CFTR, aumentando a quantidade de proteína CFTR disponibilizada para a superfície celular	Oral	3	Anvisa, FDA e EMA: Sem registro FDA: droga órfã (2021)

O vanzacaftor, em associação com tezacaftor+deutivacaftor (VX-121/TEZ/D-IVA), está sendo avaliado como potencial tratamento da fibrose cística, em diferentes ensaios randomizados, de fase 3, que incluem pacientes com ao menos uma mutação F508del no gene CFTR. As faixas etárias dos participantes se complementam nos diferentes ensaios (indivíduos a partir de ano até a fase adulta). Os objetivos delineados pelos estudos são: avaliar a eficácia e segurança, por meio de desfechos como volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), detecção de íons cloreto no suor, relato de reações adversas, entre outros. A previsão é que esses estudos sejam concluídos em 2024 e 2030.

10. Considerações finais

A FC é uma doença genética rara causada por mutações nos genes CFTR (187), de caráter crônico, progressivo e multissistêmica que leva à morte prematura e impacta fortemente a vida das pessoas com a doença e de suas famílias. A apresentação clínica de pacientes com FC envolve comprometimento da função pulmonar, recorrente infecção/inflamação pulmonar, disfunção pancreática e disfunções gastrointestinais ao longo de toda vida, com sintomas progressivos que limitam a sua qualidade de vida (104,105).

As evidências de eficácia são baseadas em revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que apresentam baixo risco de viés e que gera forte confiança na magnitude do benefício e eventos adversos, entendimento que o verdadeiro efeito está próximo do que foi estimado pelos estudos para os desfechos analisados. No entanto, são desfechos intermediários e que foram usados para extrapolar os benefícios de desfechos mais duros, como a sobrevida. Dados do mundo real também suportam os benefícios observados em ensaios clínicos, e principalmente demonstram segurança aceitável de manejo fácil, mesmo que frequentes. Os estudos de longo prazo, 48 semanas, demonstram manutenção dos benefícios identificados nos ensaios clínicos de curto prazo e de segurança. A saber, estudo de acompanhamento longo com pacientes com FC tratados com ELX/TEZ/IVA, com resultados preliminares de 144 semanas de estudo aberto de extensão, o ELX/TEZ/IVA continuou a ser seguro e bem tolerado (106)

Apesar das evidências apresentadas, interpretação e uso das projeções com as estimativas utilizadas, como as curvas de sobrevida, que projetou um aumento significativo na sobrevida de pacientes com FC tratados com ELX/TEZ/IVA, devem ser feitas com cautela. É importante ressaltar que são baseados em desfechos intermediários e estas projeções de sobrevida podem guardar grau de incerteza para os benefícios projetados de muito longo prazo. Como pode ser visto nas projeções de longevidade, em que os resultados foram semelhantes à curva de mortalidade para indivíduos sem a doença. Isso significa que, com os quase 32 anos de vida ganhos, projetados pelas curvas com o tratamento, os pacientes com FC poderiam viver tanto quanto uma pessoa saudável, na mesma idade, no Brasil. Por exemplo, observou-se que os pacientes que iniciaram o tratamento entre 6 e 11 anos de idade atingiram uma sobrevida projetada mediana de 72,3 anos, e os que iniciaram aos 12

anos atingiram uma sobrevida projetada mediana de 67,8 anos. Comparativamente, nas mesmas faixas etárias, aqueles que começaram primeiro tiveram um benefício de 4 décadas na sobrevida e aqueles que começaram mais tarde tiveram uma sobrevida de 3 décadas, ambos alcançando uma expectativa de vida quase normal (107), que é de magnitude considerável e mais estudos são necessários para confirmar estes benefícios.

Na análise de custo-efetividade com modelagem de microssimulação, é evidente que um montante de variáveis pode influenciar a história da doença, e que o modelo usou maior número de dados que poderiam interferir na doença. Desta forma, o modelo é adequado para o cenário, mas coloca ao mesmo tempo a necessidade de robustez dos dados, com critérios objetivos e transparentes da sua origem. Desta forma, dado o uso dos dados apresentados e seus ajustes, observou-se que para os pacientes elegíveis, o tratamento com ELX/TEZ/IVA obteve uma RCEI de R\$ 771.132 por QALY e R\$ 912.013 por ano de vida ganho.

Na análise de cenários, observou-se que para o desconto de 5,0% nos custos e 1,5% nos desfechos de saúde, resultou em menor RCEI, no entanto, as taxas utilizadas estão fora das recomendações atuais do Ministério da Saúde. Além disso, a análise de sensibilidade determinística mostrou que as taxas de desconto para custos e desfechos em saúde são o primeiro e o terceiro parâmetros mais influentes na análise. A curva de aceitabilidade mostra que a disposição a pagar necessitaria estar acima de R\$700.000/QALY para que a tecnologia comece a aumentar a probabilidade de ser custo-efetiva.

Por fim, na análise de impacto orçamentário, que utilizou uma demanda aferida, dados gerados por um centro especializado na doença (REBRAFC) que incorpora robustez na projeção realizada, e, observou-se que o impacto ano a ano do tratamento com ELX/TEZ/IVA variou de R\$ 354 a R\$ 430 milhões, com impacto total acumulado de 5 anos estimado em R\$ 1,99 bilhão. Apesar de as evidências demonstrarem que o tratamento com ELX/TEZ/IVA diminui as hospitalizações, carga de tratamento, exacerbações pulmonares, e pode reduzir a necessidade de transplante de pulmão, os valores do impacto orçamentário mostram que a tecnologia pode ter impacto importante sobre o orçamento do SUS.

11. Perspectiva do paciente

A Chamada Pública nº 03/2023, para participar da Perspectiva do Paciente, ficou aberta entre 13 e 16 de fevereiro de 2023. Sessenta pessoas se inscreveram. A escolha dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma *on-line*, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

Em seu relato, o participante, de 33 anos, contou que foi diagnosticado com FC aos 6 meses e que durante toda a vida precisou se submeter a um tratamento que qualificou como “pesado”, realizado durante 365

dias por ano, sem folgas, envolvendo o uso de enzimas pancreáticas, nebulizações, fisioterapia e antibióticos, inclusive, de uso venoso. Em 2010, descobriu uma diabetes relacionada à FC, passando a usar insulina injetável.

Contou que sentia muita dor de cabeça e expelia uma secreção verde-escura. Nos finais de tarde os sintomas pioravam e a secreção aumentava. Em 2015, a doença se agravou “ainda mais”, pois passou a expectorar, rotineiramente, secreção com sangue. Não conseguia mais se deitar com a barriga para cima pois tinha acessos de tosse seguidos por sangramento. Expectora sangue coagulado e tinha de tomar medicamento para parar o sangramento, que era abundante. Após tais episódios, apresentava ainda muita secreção. Como alguns antibióticos inalatórios o faziam sangrar, ficou restrito ao uso desses medicamentos por via oral ou endovenosa. Esta última forma de uso lhe deixava muito aflito.

Para evitar sangramentos, passou a deitar apenas do lado direito do corpo, uma vez que seu pulmão esquerdo é o mais comprometido pela doença.

Como tinha muita secreção, todo dia tinha de sentar-se por cerca de 30 minutos para tossir e expectorar. Às vezes vomitava de tanto tossir. À noite sempre tinha acessos de tosse, “muito grandes”, como se o pulmão estivesse “fechando”. Contou que sentia muitas dores de estômago, de tanto ingerir secreção. Tinha falta de apetite, o que resultava em perda de peso, que custava a recuperar.

Precisava fazer fisioterapia todos os dias, senão tinha febre, o pulmão enchia de secreção e com isso precisava usar antibiótico oral ou venoso. Ao final da fisioterapia, disse, apresentava temperatura elevada, o que também ocorria ao final do dia. Precisava utilizar todos os dias o reanimador de Muller, um equipamento que auxilia na respiração.

Contou que vivia na tensão de sangrar e na expectativa da tosse e da secreção. Disse que sentia muito medo e vivia para se tratar, para evitar internações e uso de antibiótico. Porém não apresentava grande melhora, conseguia apenas estabilizar. Chegou a ter indicação de transplante.

Tudo isso tornava sua vida muito restrita. Era difícil sair de casa e não sentia estímulo para fazer nada devido à grande fadiga que sentia, além de uma grande desmotivação. Neste sentido, em 2019, precisou fazer tratamento psicológico, usar antidepressivo e medicamento para dores crônicas, devido aos grandes e constantes acessos de tosse.

Em 3 de maio de 2022, o participante iniciou o uso do medicamento em avaliação, cujo acesso foi obtido por meio de liminar. A partir de então, relatou, sua vida melhorou. A glicemia ficou mais baixa logo no primeiro dia de uso. Teve aumento de apetite e ganho de peso (quando começou a usar o medicamento estava com 49 kg, hoje está com 61 kg). A produção de muco diminuiu e se tornou fluida. Estabilizou a saturação e a frequência cardíaca. Não apresentou mais picos de temperatura. Passou a conseguir realizar, sem esforço, atividades cotidianas como andar e tomar banho, que antes lhe traziam cansaço. Diminuiu a ansiedade e com isso não precisou usar mais medicamento para depressão. As dores crônicas sumiram e com isso foi capaz de parar com

uso do remédio que tomava para esta finalidade. Contou que, após a primeira semana de uso do medicamento, não teve mais hemoptise e já conseguia dormir de qualquer lado, assim como se deitar em qualquer posição.

Relatou que já estava com a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, que tornava necessária a internação para fazer uso da colistina, mas devido ao uso do medicamento em avaliação, no exame de escarro já não cresce mais nenhuma bactéria. Também relatou que, além da melhora da sinusite, não apresentou mais dores de cabeça, nem expeliu secreção escura. Chegou a ficar sem fisioterapia por três dias, só usando um colete terapêutico e que mesmo assim a secreção não aumentou. Com a melhora, passou a fazer coisas simples que antes não conseguia como deitar-se para ver TV, frequentar academia e fazer pilates.

Em 15 novembro de 2022, o paciente conta que houve a interrupção do fornecimento do medicamento. Com isso, os sintomas rapidamente voltaram: ocorreu elevação da temperatura, precisou retomar o uso contínuo de medicamentos, voltou a tosse, a perda de apetite e de peso, a secreção aumentou, houve queda da saturação, hemoptise... precisou parar a academia e voltar a fazer fisioterapia todos os dias. A ansiedade retornou devido à insegurança relacionada à obtenção do remédio. Cerca de um mês depois, o fornecimento foi retomado, ele voltou a fazer uso do medicamento e os benefícios retornaram.

O paciente definiu sua história como “de muita luta e de muita impotência”. Disse que perdeu um tempo precioso se tratando e que seu único sonho era viver normalmente. Finalizou afirmando que isso se tornou realidade com o Trikafta®.

O vídeo da 117ª Reunião pode ser acessado em: https://www.youtube.com/watch?v=K6_waw6s_NM

12. Recomendação preliminar da Conitec

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 117ª Reunião Ordinária, no dia 29 de março de 2023, deliberou por decisão de maioria simples recomendar a não incorporação no SUS do ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística, em pacientes ≥ 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. Os membros da Conitec consideraram que as evidências são robustas e refletiram os aspectos clínicos descritos pela contribuição da perspectiva do paciente, que mostram os benefícios clínicos disruptivos que o medicamento pode trazer para os pacientes. No entanto, debate sobre os aspectos econômicos foi colocado, e que frente a tecnologias como esta de grande magnitude de efeito, é necessário maior discussão e diálogo com todos os atores envolvidos, a população, a indústria e o governo, que tecnologias como esta de alto custo, principalmente em países como o Brasil, não são compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS, e, portanto, não é possível e responsável viabilizar o acesso, de forma sustentável, a este tratamento. Neste sentido, provoca-se

discussão em relação aos resultados da razão de custo-efetividade incremental apresentada e que não é provável de ser custo efetiva e o impacto orçamentário incremental pode afetar de forma significativa o orçamento do SUS.

13. Consulta pública

A Consulta Pública nº 18/2023 foi realizada entre os dias 25/05/2023 e 13/06/2023. Foram recebidas 3.140 contribuições, que após retirada de duplicatas, 201 foram pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 2928 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/vigentes>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 205 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 4 foram excluídas por se tratar de duplicações de outras contribuições, abordarem um tema diferente ou não conter informação (em branco).

Tabela 35. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 18/2023 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	189 (92%)
Paciente	9 (4,5%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	97 (47,5%)
Profissional de saúde	61 (29,5%)
Interessado no tema	22 (10,5%)
Pessoa jurídica	16 (8%)
<i>Empresa fabricante da tecnologia avaliada</i>	1 (0,5%)
<i>Organização da Sociedade Civil</i>	15 (7,5%)

Tabela 36. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 18/2023 por meio do formulário técnico científico.

Característica	Número absoluto (%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	10 (5%)
Branco	140 (68%)
Indígena	1 (0,5%)
Pardo	38 (19%)
Preto	16 (8%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	0 (0%)
25 a 39 anos	15 (42%)
40 a 59 anos	19 (53%)
60 anos ou mais	2 (6%)
Regiões brasileiras	
Norte	28 (14%)
Nordeste	63 (31%)
Sul	102 (51%)
Sudeste	8 (4%)
Centro-oeste	0 (0%)

Evidência Clínica

No relatório inicial mencionamos que a maioria dos estudos de mundo real não foram considerados devido à robustez desses estudos e seus métodos em comparação aos ensaios clínicos randomizados, que já eram bastante convincentes quanto à eficácia e efetividade da tecnologia. No entanto, a Vertex, empresa demandante da tecnologia encaminhou, em consulta pública, estudos de vida real, considerando que são bastante relevantes uma vez que apresentam dados de efetividade e de segurança a longo prazo e por isso corroboram com os dados de eficácia e reforçam o benefício clínico significativo de ELX/TEZ/IVA. Neste sentido, com o objetivo de transparência em relação ao volume de evidências, serão apresentados outros estudos que foram publicados desde a submissão do dossiê em dezembro de 2022.

Das 201 contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec, foram consideradas 116 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica, mas somente 30 encaminharam algum documento no anexo. Dessas contribuições, 100% foram contrárias à recomendação inicial. As contribuições relatam experiência

de profissionais e de família de pacientes, que declaram que a tecnologia salva vidas, diminui internações, diminui infecções, problemas sistêmicos e melhora na qualidade de vida. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Contribuições de efetividade

O Departamento de Pneumopediatria e de Fibrose Cística da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, enviou carta em anexo, com seu posicionamento a respeito do Trikafta®, ressaltando pontos específicos, a saber: o tratamento oferecido atualmente no SUS não é suficiente, a doença tem caráter progressivo e irreversível, o medicamento tem impacto inquestionável e perfil de segurança adequado, mesmo ainda com tempo relativamente curto de experiência, o medicamento tem aprovação pela ANVISA, o tratamento é efetivo e seguro mesmo em fases avançadas. As cartas são referenciadas com estudos científicos e identificamos 15 estudos diretamente relacionados ao ELX/TEZ/IVA, sendo que 11 foram excluídos da análise e estão discriminados na Tabela 37, e abaixo estão descritos os 4 estudos, que reforçam a eficácia/efetividade em períodos de seguimento mais longo dos apresentados nos ECR. Os pontos levantados vão em encontro com a carta enviada pela Associação Cearense de Assistência a Mucoviscidose, da Associação Carioca de Assistência a Mucoviscidose, da Sociedade de Pediatria do Distrito Federal, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística e da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia e do Instituto Brasileiro de Atenção a Fibrose Cística (Unidos pela Vida). Adicionalmente, a Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico ressaltava dados do seu centro em que somente 8% dos pacientes tem idade acima de 40 anos, e que somente 1/3 são maiores do que 18 anos de idade e pondera que o medicamento pode ter efeitos a quem dos desfechos clínicos da doença, como emprego dos responsáveis, custos com tratamentos de suporte, evasão escolar e autonomia financeira, corroborado pelo estudo anexado, Pinto e cols., 2019(108).

Tabela 37. Tabela com estudos que foram citados e/ou anexados ao longo da consulta pública no formulário técnico-científico.

Autor e ano	Tipo de estudo	Incluído para análise	Motivo exclusão
Borgli e cols. 2023	Relato de caso – Poster congresso	Não	Tipo de estudo
Balfour-Lynn e King, 2020(109)	Revisão não sistemática	Não	Tipo de estudo e estudos relevantes ao cenário já discutidos no capítulo de evidências
Bidonde e cols., 2021(110)	Estudo Etnográfico	Não	Tipo de estudo
Bacalhau e cols., 2023(111)	Revisão não sistemática	Não	Tipo de estudo e estudos relevantes ao cenário já discutidos no capítulo de evidências
Ong e Ramsey, 2023(112)	Revisão não sistemática	Não	Tipo de estudo e estudos relevantes ao cenário já discutidos no capítulo de evidências
Regard e cols., 2022(113)	Revisão não sistemática	Não	Tipo de estudo e estudos relevantes ao cenário já discutidos no capítulo de evidências
Taylor-Cousar e cols., 2021(114)	Estudo caso-controle	Não	Objetivo do estudo não relacionado à questão deste dossiê

Kapouni e cols., 2023(115)	Revisão sistemática	Não.	Estudos incluídos na revisão já foram analisados na seção de evidências.
Lopes e cols., 2023	Estudo observacional	Não	N pequeno
Salomão e cols, 2023	Estudo observacional	Não	N pequeno
US Cystic Fibrosis Foundation (2023)	Relatório com dados globais	Não	Dados generalizados, mostrando melhora do tratamento da FC, não específico do ELX/TEZ/IVA
Veja-Hernandez e cols., 2023	Coorte do Reino Unido - Poster congresso	Não	Sem acesso a dados suficientes para análise crítica dos dados apresentados
Polineni e cols., 2023	Coorte de pacientes que concluíram os ensaios clínicos pivotais – Poster de congresso	Não	Sem acesso a dados suficientes para análise crítica dos dados apresentados

Abaixo, estão descritos os estudos observacionais enviados na contribuição da consulta pública que foram incluídos para melhor transparência das evidências de manutenção dos resultados e segurança, em períodos mais longos de seguimento.

Bower e cols., 2023 (116)

Estudo observacional de 5 anos baseado no registro americano de FC (CFFPR). A coorte segue em acompanhamento e incluiu 16.116 pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA entre outubro de 2019 e dezembro de 2020. Os desfechos avaliados foram ppFEV1, hospitalizações, exacerbação pulmonar (PEx), patógenos bacterianos, índice de massa corporal (IMC), complicações, testes de função hepática, taxa de mortalidade e o número de transplantes pulmonares foram então comparados com uma série histórica de 5 anos do registro (até 2019 - controle).

Com média de 20,4 meses foram reportadas reduções na taxa de PEx, nas internações, na Figura 1 e Figura 2 do estudo, respectivamente.

Figura 1. Média anual de exacerbações pulmonares por paciente da série histórica vs. coorte tratada com ELX/TEZ/IVA

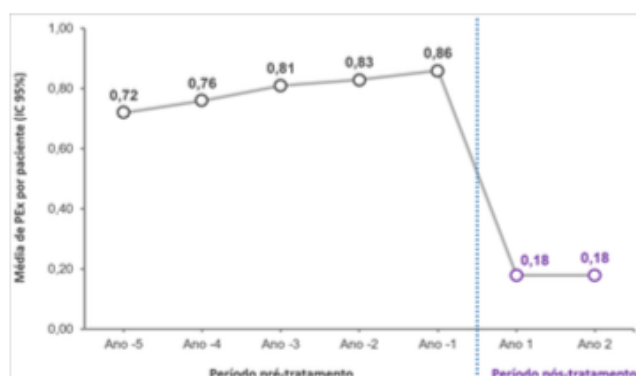
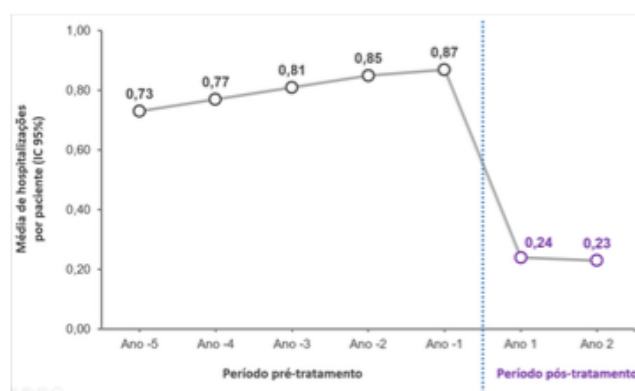


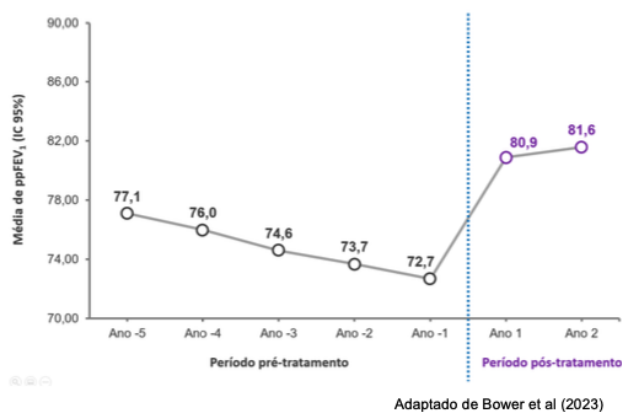
Figura 2. Média anual de internações por paciente da série histórica vs. coorte tratada com ELX/TEZ/IVA



Adaptado de Bower et al. (2023)

Também foi verificado que os benefícios da função pulmonar, medidos pelo ppFEV1, foram sustentados e clinicamente significativos no contexto de vida real, Figura 3 do estudo.

Figura 3. Média anual ppFEV1 por paciente da série histórica vs. coorte tratada com ELX/TEZ/IVA



Tanto a mortalidade como os transplantes de pulmão tiveram redução importante na comparação com a série histórica, com redução relativa de 72% na mortalidade e de 85% na taxa anual de transplante de pulmão. Além disso, foram registrados ganhos do IMC (+1,6 kg/m²) e diminuição de culturas bacterianas positivas em todos os patógenos avaliados (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia* e *Aspergillus*), sem novas ressalvas quanto a complicações da FC, comorbidades ou função hepática.

Parte das contribuições sobre as evidências clínicas mostram estudos de vida real sobre a eficácia/efetividade e segurança do ELX/TEZ/IVA. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição de um profissional de saúde, que também capta contribuições de outros profissionais da saúde:

“Sou médica pneumologista, trabalho em centro de referência para tratamento e atenção à Fibrose Cística em Adultos. Temos 130 pacientes atualmente em acompanhamento. Destes, 19 estão em uso da medicação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

.... O impacto sobre o quadro clínico foi expressivo com aumento da sobrevida e qualidade de vida: 3 saíram da fila de transplante de pulmão, sendo que 2 não necessitam mais oxigenioterapia domiciliar por melhora da hipoxemia. Além disso, tiveram redução média de 80% no número de exacerbações infecciosas, assim como necessidade de internamentos para antibioticoterapia endovenosa. Todos os 19 pacientes apresentaram benefício com a medicação, em um ou vários domínios (função pulmonar, hipoxemia, capacidade funcional, número de exacerbações infecciosas, necessidade de internamento hospitalar, status

nutricional, sintomas gastrointestinais, saúde mental e qualidade de vida). As mudanças mais precoces e que ocorreram em mais de 90% dos pacientes são: redução de exacerbações, melhora da hipoxemia e ganho ponderal.”

Relato acima, corrobora com um estudo observacional francês (Burgel e cols. 2021(117)), encaminhado pela Associação Paulista de Assistência a Mucoviscidose, que mostra diminuição significativa da indicação de transplante pulmonar em pacientes que estavam expostos ao ELX/TEZ/IVA e com os dados encaminhados pela Associação Sergipana de Fibrose Cística e de redução de terapias de suporte (Mayer-Hamblett e cols. 2023(118)).

Avaliação Econômica

Houve 99 contribuições que versaram sobre a análise da avaliação econômica, 99 contrárias à recomendação inicial da Conitec. No entanto, somente foram consideradas 4 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Dessas contribuições, as 4 foram contrárias à recomendação inicial. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

A Associação Paulista de Assistência à Mucoviscidose (APAM) ressaltou que no relatório para incorporação do ivacaftor em 2020, onde o custo estimado por paciente foi de R\$ 882.229,40, o parecer foi positivo para incorporação, sendo que agora para o Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor o custo é de R\$ 639.954,53 por paciente. Assim não faz sentido um parecer favorável para o Ivacaftor e desfavorável para o Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor. No entanto, vale lembrar que a incorporação do Ivacaftor não era para a mesma população e outros critérios foram levados em consideração para a decisão de incorporar o Ivacaftor, como por exemplo o número de potenciais usuários que resulta tem impacto orçamentário diferente. Além disso, a APAM traz à tona a discussão do limiar de custo-efetividade, que deve ser um referencial e não um limitador. Ponto este, questionada pela contribuição do Instituto Brasileiro de Atenção a Fibrose Cística – Unidos pela Vida, na mesma direção.

A contribuição da Casa dos Raros - Centro de Atenção Integral e Treinamento em Doenças Raras, anexou documento com análise econômica dos valores gastos pela judicialização, com fonte de dados do Portal da Transparência. O estudo mostrou que entre 2021 e 2023 foram gastos R\$ 138.431.569,43 na compra de 1876 caixas, com preço médio de R\$ 73.790,81 por caixa. No ano de 2023, já foi registrado a compra de 1.386 caixas para tratar 106 pacientes. Desta forma, a Casa dos Raros, argumenta que se a judicialização aumentar da forma que está ocorrendo, em 3 anos o governo já gastará o valor calculado pelo impacto orçamentário estimado no dossiê para 5 anos. Portanto, a incorporação pelo valor oferecido pelo demandante seria mais barata ao longo do tempo.

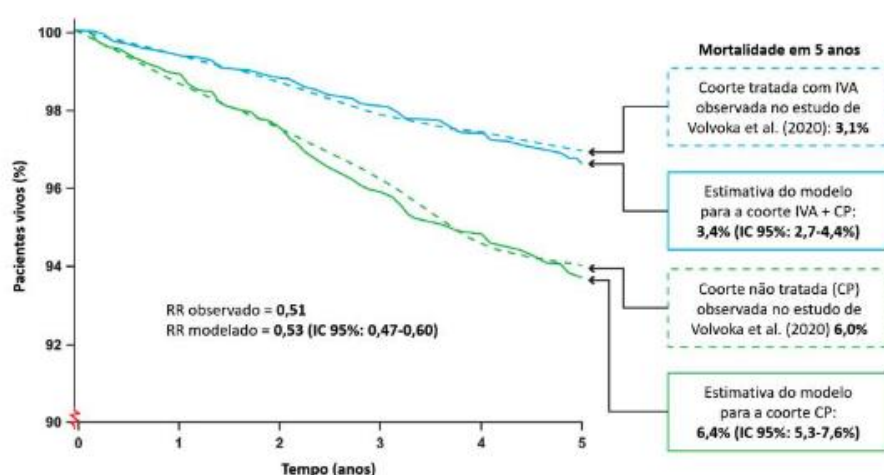
O demandante também fez contribuições e respostas em relação a avaliação econômica, a saber:

Premissas e robustez da projeção de sobrevida

Em resposta, a cautela no entendimento dos dados extrapolados de sobrevida devido ao pequeno número de óbitos no estudo, o demandante coloca que também houve extrapolação dos dados do Ivacaftor e que as estimativas aumentadas de sobrevida e transplante pulmonar impactariam na comparação. Desta forma, o modelo

conseguiu captar trazendo mais robustez e confiabilidade nos resultados e apresentaram o estudo de McGarry e cols., 2023, que publicaram uma validação da modelagem de sobrevida extrapolados nos modelos de micro simulação e dados de sobrevida da coorte do USS CFFPR em diferentes braços, mostrando que a maior diferença foi no grupo tratado com o Ivacaftor.

Figura 17. Validação do modelo: mortalidade estimada em 5 anos modelada versus observada em estudo do mundo real



RR: risco relativo; IVA: ivacaftor; CP: cuidado padrão. Fonte: McGarry et al

Custo do medicamento

Uma nova proposta de preço foi submetida ao Ministério da Saúde no dia 12/06/23, durante período de vigência da Consulta Pública. O custo de uma caixa era de R\$ 49.058,80 por caixa e foi para R\$ 36.169,10 por caixa, desconto de 26,27% sobre o preço ofertado no dossiê inicial, Tabela 388.

Tabela 38. Tabela com novo valor da tecnologia, ELX/TEZ/IVA (Trikafta®) comparado a proposta inicial.

	ELX/TEZ/IVA (Trikafta®) - Inicial	ELX/TEZ/IVA (Trikafta®) - Atual
Custo do medicamento	R\$ 49.058,80	R\$ 36.169,10
Comprimidos por embalagem	84	84
Comprimidos por dia	3	3
Custo anual de aquisição por indivíduo	R\$ 639.954,53	R\$ 471.813,00

Além disso, este valor teria mais um desconto se a compra do número de caixas superar um volume de compra, determinados em cada ano após a incorporação, com valor da caixa reduzindo para R\$ 33.757,83. O volume de cada ano é diferente e pode ser verificada na Tabela 399.

Tabela 39. Volume de caixas a ser comprado em cada ano, para mudança no valor de caixas adicionais.

Ano	Quantidade de caixas	Valor da caixa
1	5.998	R\$ 33.577,83*
2	6.487	
3	6.976	
4	7.700	
5	7.980	

*Este valor é referente quando o número de caixas for superior a quantidade de caixas descritas em cada ano, para as compras de caixas adicionais

Análise de custo-efetividade

Como não houve mudanças nas variáveis clínicas, os benefícios de ELX/TEZ/IVA se mantiveram os mesmos da proposta anterior, Tabela 4040.

Tabela 40. Resultados da análise de custo-efetividade, composto pelo no preço de R\$ 36.169,10

Variáveis	ELX/TEZ/IVA	Tratamento padrão	Incremental
Média de Anos de Vida sem desconto	47	16,8	30,2
Média de Anos de Vida com desconto (5%)	16,7	10,6	6,1
Média de Anos de Vida sem desconto ajustados pela qualidade de vida (QALY)	46,7	14,8	31,9
Média de Anos de Vida com desconto ajustados pela qualidade de vida (QALY)	16,6	9,5	7,15
Custos totais	R\$ 4.286.319	R\$ 164.189	R\$ 4.122.130
RCEI	R\$ 675.253/AV		
RCUI	R\$ 570.944/AVAQ		

Tabela 41. Resultados da análise de custo-efetividade, composto pelo no preço de R\$ 33.577,83.

Variáveis	ELX/TEZ/IVA	Tratamento padrão	Incremental
Média de Anos de Vida sem desconto	47	16,8	30,2
Média de Anos de Vida com desconto (5%)	16,7	10,6	6,1
Média de Anos de Vida sem desconto ajustados pela qualidade de vida (QALY)	46,7	14,8	31,9
Média de Anos de Vida com desconto ajustados pela qualidade de vida (QALY)	16,6	9,5	7,15
Custos totais	R\$ 4.010.963	R\$ 164.189	R\$ 3.846.774
RCEI	R\$ 629.693/AV		
RCUI	R\$ 532.423/AVAQ		

Figura 18. Diagrama Tornado dos resultados da análise de sensibilidade determinística, composto pelo no preço de R\$ 36.169,10.

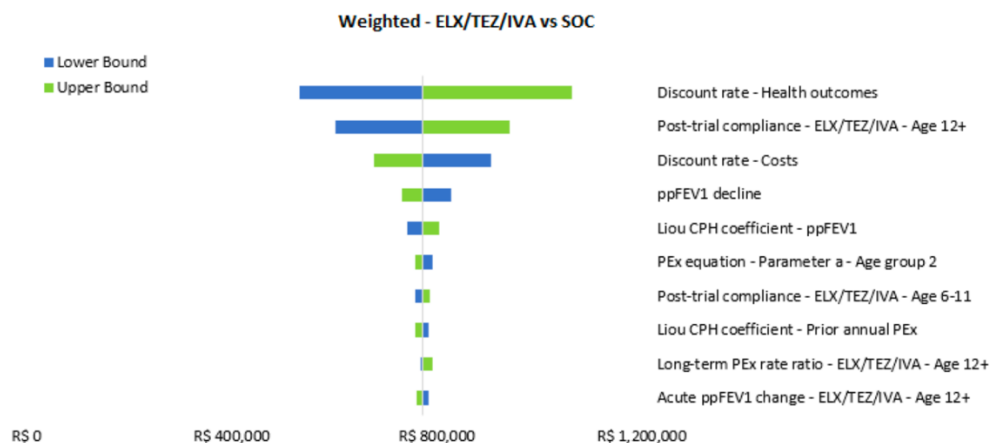


Figura 19. Gráfico de dispersão dos resultados da análise de sensibilidade probabilística, composto pelo no preço de R\$ 36.169,10.

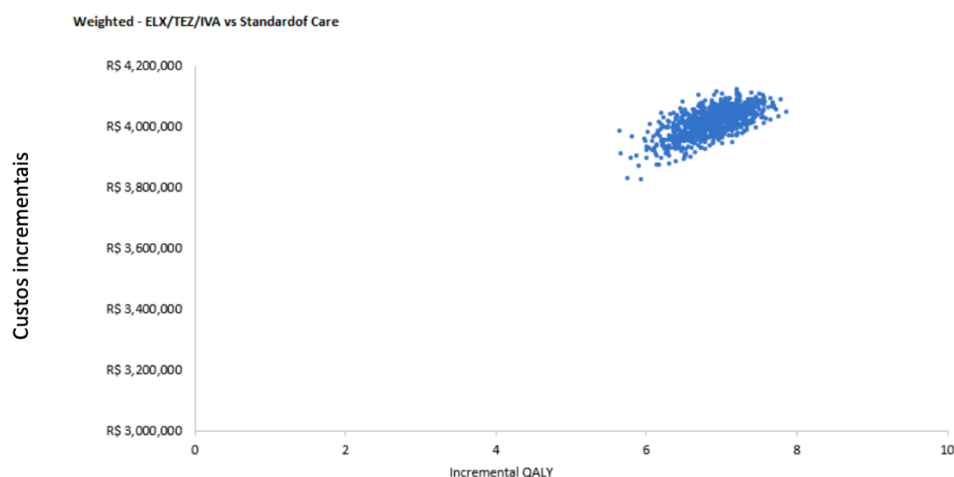
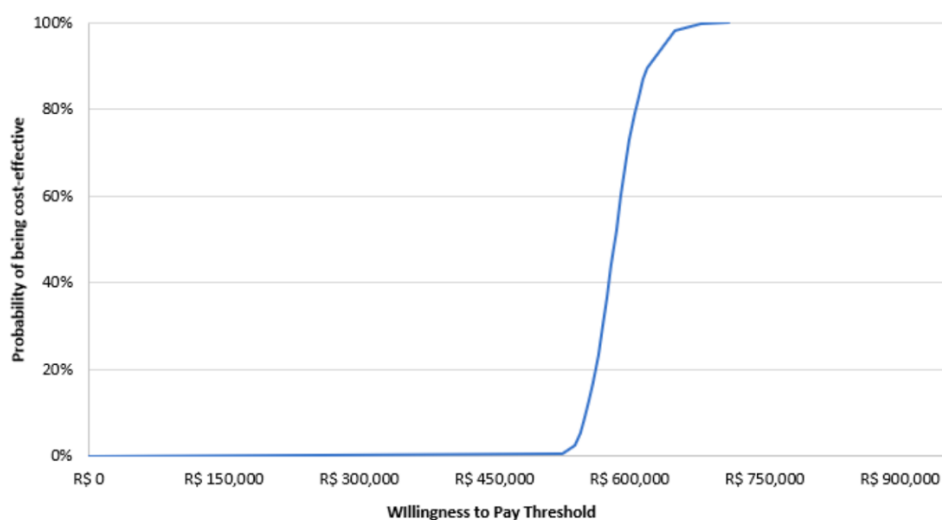


Figura 20. Curva de aceitabilidade – Probabilidade de custo efetividade x disposição a pagar, composto pelo no preço de R\$ 36.169,10.



Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 104 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário sendo 104 contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Destas, somente foram consideradas 1 contribuição por apresentarem argumentação técnico-científica, a contribuição foi sobre a nova proposta do valor proposto pelo demandante.

Com o novo preço proposto, houve uma diminuição de 44,1% no resultado cumulativo em 5 anos, reduzindo o impacto de R\$ 1,99 bilhões para R\$ 1,11 bilhões, uma redução absoluta superior a R\$ 878 milhões neste período. Ano a ano, os custos foram reduzidos de R\$ 354-431 milhões para R\$ 196-243 milhões, até 45,1% menor que na proposta anterior, a Tabela 42 é a projeção encaminhada pelo demandante.

Tabela 42. Impacto Orçamentário incremental com o reembolso de ELX/TEZ/IVA (em R\$) considerando novo preço proposto pelo demandante.

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Impacto em 5 anos
F/F	R\$ 11.210.855	R\$ 92.823.719	R\$ 99.531.652	R\$ 109.608.188	R\$ 113.216.191	R\$ 529.390.604
F/MF	R\$ 119.442.189	R\$ 97.075.433	R\$ 104.090.617	R\$ 114.628.700	R\$ 118.401.965	R\$ 553.638.905
F/RF	R\$ 8.141.142	R\$ 6.616.631	R\$ 7.094.784	R\$ 7.813.057	R\$ 8.070.241	R\$ 37.735.855
F/G	R\$ 1.533.046	R\$ -182.854	R\$ -1.259.185	R\$ -2.404.368	R\$ -3.525.394	R\$ -5.838.755
Total	R\$ 243.327.233	R\$ 196.332.929	R\$ 209.457.868	R\$ 229.645.577	R\$ 236.163.002	R\$ 1.114.926.609

Para melhor compreensão do impacto orçamentário a CONITEC refez os cálculos baseados nas estimativas descritas no capítulo de impacto orçamentário com o novo valor proposto e para melhor entendimento dos custos, a Tabela 43, discrimina os cálculos do impacto orçamentário.

Tabela 43:Análise do impacto orçamentário

CENÁRIO DE REFERÊNCIA (CR)								
Ano	1	2	3	4	5	Total (5 anos)	Valores anuais por paciente	
Número de pacientes							Tratamento padrão (b)	Custo de aquisição do medicamento
Sem moduladores CFTR (a)	1.690	1.700	1.710	1.721	1.731	8.552	R\$ 212.840,13	NA
SUBTOTAL CR 1 (a*b)	R\$ 359.699.819,70	R\$ 361.828.221,00	R\$ 363.956.622,30	R\$ 366.297.863,73	R\$ 368.426.265,03	R\$ 1.820.208.791,76		
Número de pacientes							Tratamento padrão com IVA (d)	Custo de aquisição do IVA (e)
IVA (c)	12	13	14	15	16	70		
Custo IVA 1 – total tratamento padrão (c*d)	R\$ 1.353.663,24	R\$ 1.466.468,51	R\$ 1.579.273,78	R\$ 1.692.079,05	R\$ 1.804.884,32	R\$ 7.896.368,90	R\$ 112.805,27	R\$ 639.954,53
Custo IVA 2 – total custo de aquisição (c*e)	R\$ 7.679.454,36	R\$ 8.319.408,89	R\$ 8.959.363,42	R\$ 9.599.317,95	R\$ 10.239.272,48	R\$ 44.796.817,10		
SUBTOTAL CR 2 (Custo IVA 1 + 2)	R\$ 9.033.117,60	R\$ 9.785.877,40	R\$ 10.538.637,20	R\$ 11.291.397,00	R\$ 12.044.156,80	R\$ 52.693.186,00		
TOTAL CR (Subtotal 1+2)	R\$ 368.732.937,30	R\$ 371.614.098,40	R\$ 374.495.259,50	R\$ 377.589.260,73	R\$ 380.470.421,83	R\$ 1.872.901.977,76		

CENÁRIO ALTERNATIVO (CA) - com a incorporação de ELX/TEZ/IVA							
Ano	1	2	3	4	5	Total (5 anos)	Valores anuais por paciente
Número de pacientes							Tratamento padrão (b)
Sem moduladores CFTR (a)	770	710	649	553	525	3.207	R\$ 212.840,13
SUBTOTAL CA 1 (a*b)	R\$ 163.886.900,10	R\$ 151.116.492,30	R\$ 138.133.244,37	R\$ 117.700.591,89	R\$ 111.741.068,25	R\$ 682.578.296,91	NA
Número de pacientes							Tratamento padrão com IVA (d)
IVA (c)	12	9	6	3	0	30	
Custo IVA 1 – total tratamento padrão (c*d)	R\$ 1.353.663,24	R\$ 1.015.247,43	R\$ 676.831,62	R\$ 338.415,81	R\$ 0,00	R\$ 3.384.158,10	R\$ 112.805,27
Custo IVA 2 – total custo de aquisição (c*e)	R\$ 7.679.454,36	R\$ 5.759.590,77	R\$ 3.839.727,18	R\$ 1.919.863,59	R\$ 0,00	R\$ 19.198.635,90	R\$ 639.954,53
SUBTOTAL CA 2 (Custo IVA 1 + 2)	R\$ 9.033.117,60	R\$ 6.774.838,20	R\$ 4.516.558,80	R\$ 2.258.279,40	R\$ 0,00	R\$ 22.582.794,00	
Número de pacientes							Tratamento padrão com ELX/TEZ/IVA (g)
ELX/TEZ/IVA (f)	920	859	924	1.020	1.057	4.780	
Custo ELX/TEZ/IVA 1 – total tratamento padrão (f*g)	R\$ 19.581.289,20	R\$ 18.282.964,59	R\$ 19.666.425,24	R\$ 21.709.690,20	R\$ 22.497.198,57	R\$ 101.737.567,80	R\$ 21.284,01
							R\$ 456.080,00

Custo						
ELX/TEZ/IVA 2	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
– total custo de aquisição (f*h)	419.593.600,00	391.772.720,00	421.417.920,00	465.201.600,00	482.076.560,00	2.180.062.400,00

SUBTOTAL CA 3						
(Custo	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
ELX/TEZ/IVA 1	439.174.889,20	410.055.684,59	441.084.345,24	486.911.290,20	504.573.758,57	2.281.799.967,80
+ 2)						

TOTAL CA	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
(Subtotal CA 1+2+3)	612.094.906,90	567.947.015,09	583.734.148,41	606.870.161,49	616.314.826,82	2.986.961.058,71

IO incremental						
(TOTAL	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
CA –	243.361.969,60	196.332.916,69	209.238.888,91	229.280.900,76	235.844.404,99	1.114.059.080,95
TOTAL						
CR)						

OBS: Pequenas variações nos valores subtotais e totais podem ter ocorrido pelo ajuste da modelagem de arredondamentos de valores

13.2 Contribuições sobre experiência pessoal ou opinião

Das 2.935 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, sete foram excluídas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 18/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Perfil dos participantes

No contexto da Consulta Pública nº 18/2023, aberta pela Conitec entre 24/05/2023 e 13/06/2023, por meio de formulário eletrônico e autoaplicável, foram recebidas 2.935 contribuições de experiência e opinião e sete foram excluídas por se referirem a temas de outras consultas públicas vigentes no mesmo período. Desse modo, nas 2.928 contribuições de experiência e opinião válidas, houve participação de sete pessoas jurídicas (cinco organizações da sociedade civil e duas empresas) e 2.921 de pessoas físicas. Neste segmento, houve participação de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (2.193; 75%); profissionais de saúde (136; 4,6%), pacientes (240; 8,2 %) e interessados no tema (316; 10,8%), Tabela 44. Entre os participantes da consulta pública, a maior parte declarou-se mulher cisgênero, branca e residente na região Sudeste.

Tabela 44. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 18/2023 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	2921
Paciente	240 (8,2%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2193 (75%)
Profissional de saúde	136 (4,6%)
Interessado no tema	316 (10,8%)
Pessoa jurídica	7 (0,2%)

Nas contribuições de experiência e opinião, a maioria dos respondentes (2.924; 99%) manifestou-se favorável à incorporação da tecnologia avaliada e, portanto, discordou da recomendação preliminar da Conitec. Desse modo, foram destacados os seguintes argumentos favoráveis à incorporação da ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com fibrose cística com seis anos de idade ou mais com ao menos uma mutação no gene F508del no gene CFTR no SUS: 1) o fato de o medicamento avaliado gerar benefícios clínicos para os pacientes, que, de acordo com a percepção dos participantes da consulta, estão relacionados à ação da tecnologia avaliada na causa da FC, ao controle da progressão da doença, à melhora da qualidade de vida do paciente, à melhora do

quadro clínico, como também ao aumento da expectativa de vida do paciente, à redução de internações e à diminuição do uso de outras tecnologias para a FC; 2) o alto custo do medicamento e a dificuldade de acesso; 3) o direito do cidadão à vida e à saúde; e 4) o dever do Estado em fornecer medicamentos, sobretudo, os de alto custo, Quadro 12.

Quadro 12. Argumentos favoráveis à incorporação do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com seis anos de idade ou mais com ao menos uma mutação F508del no gene CFTR no SUS, presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 18/2023.

Argumentos favoráveis à incorporação do ELX/TEZ/IVA no SUS		Trechos ilustrativos de contribuições
Benefícios clínicos	Ação na causa da FC	“É um medicamento que trata a causa da doença antes que a doença afete os pulmões, pâncreas, fígado, trato genital. Os medicamentos de que dispúnhamos anteriormente tratavam apenas as consequências, após o dano ter ocorrido. Não existe nada que o substitua ou cumpra a sua função.” (Paciente) “O Trikafta tem que ser incorporado no SUS. Pois é o único medicamento que até hoje age diretamente na causa da doença. (age diretamente na célula defeituosa).” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Controle da progressão da FC	“[...] remédio que trate da saúde além dos prejuízos que a doença provoca. Hoje o Trikafta tem efeito sistêmico e impede a progressão da FC ”. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Melhora da qualidade de vida do paciente	“Seria pra melhorar a qualidade de vida do paciente , respirando melhor, evitando tantas internações com custo alto pro Estado/Governo e traumas psicológicos pro paciente, pois ele age na causa da doença e não na consequência dela.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Melhora do quadro clínico do paciente	“Medicamento muito importante para melhora clínica principalmente das demandas respiratórias e nutricionais , e da qualidade de vida em pacientes com Fibrose Cística.” (Profissional de saúde)
	Aumento da expectativa de vida	“Trabalho como voluntária no ambulatório pediátrico de fisioterapia respiratória de Fibrose Cística temos 5 pacientes no momento e considero fundamental a liberação do medicamento pelo sus para aumentar a expectativa de vida dos pacientes .” (Profissional de saúde)
	Redução de internações	“A terapia moduladora tripla age na base genética, no cerne da doença e trata a mesma, melhorando o paciente em termo funcional, redução das exacerbações e de internações . Ajuda no ganho de peso.” (Profissional de saúde)
	Diminuição do uso de outras tecnologias para FC	“O medicamento deve ser incorporado pois irá melhorar muito a qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística, dando maior chance de sobrevida e diminuindo a quantidade de medicamentos ingeridos e procedimentos realizados .” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Dificuldade de acesso	Alto custo	“ Medicação de alto custo que deveria ser fornecido pelo SUS” (Profissional de saúde)
	Acesso por via judicial	“A incorporação no SUS se faz necessária para o paciente não ter que ficar na espera da ação judicial para ter o medicamento, evitando assim a demora no tratamento” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Direito à vida		“Deve ser incorporado ao SUS por que o medicamento é muito caro e todas as pessoas têm o direito à vida ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Direito à saúde		“A saúde é um direito do cidadão brasileiro.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Dever do Estado		“É dever do Estado garantir o acesso a esse tipo de medicamento de alto custo para quem necessita.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “Dignidade da pessoa humana, a saúde e um direito e dever do Estado” (Interessado no tema)

Fonte: CP Nº 18/2023 Conitec. Grifos nossos.

Sobre a experiência com o ELX/TEZ/IVA para o tratamento da doença de FC, aproximadamente 20,4% (600) dos participantes salientaram ter tido experiência, sendo profissionais de saúde, pacientes e familiares, amigos ou cuidadores de pacientes. Entre os efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada, foram ressaltados como aspectos diferenciais a melhora sistêmica e duradoura do quadro clínico, a melhora da qualidade de vida do paciente, a diminuição das exacerbações da FC e a redução da sobrecarga terapêutica, Quadro 13. Quanto aos efeitos negativos, houve referência à dificuldade de acesso em função do alto custo da tecnologia e do acesso por via judicial e à ocorrência de eventos adversos leves, Quadro 13.

Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 18/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos /dificuldades relativas à tecnologia avaliada.

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos e facilidades	Melhora sistêmica e duradoura do quadro clínico do paciente	“Minha função pulmonar melhorou em 15%, a tosse e secreção diminuíram significativamente. Hoje consigo ter uma noite completa de sono, sem acordar tossindo ou com falta de ar. a atividade física é possível de ser feita com mais constância.” (Paciente) "Melhora de disposição, aumento de capacidade respiratória em 5 dias de uso (exame), redução de outros medicamentos apenas ""controladores"" de alguns sintomas, ausência de muco nos pulmões, redução glicêmica, aumento de resistência física, redução de sono e cansaço constante, melhora psicológica. " (Paciente) “Com o uso do Trikafta não teve mais febre, hemoptise, crises absurdas de tosse, falta de ar, não internou, não precisou mais fazer uso de nenhum antibiótico, a função pulmonar passou de 51 para 89 .Ganhou 10 quilos em 5 meses, sendo que nem com a sonda de gastrostomia estava ganhando” (Cuidador ou responsável) “redução dos sintomas respiratórios e melhoria das provas funcionais respiratórias dos pacientes, a partir de ganho de massa muscular” (Cuidador ou responsável)
	Melhora da qualidade de vida do paciente	“Com quase 1 mês de uso da medicação eu obtive uma melhora na qualidade de vida, não tenho mais tosse, nem crises de falta de ar, subo escadas e posso trabalhar normalmente sem cansar, não tenho mais secreção, ganhei cerca de 4kg, minha saturação subiu de 93% para 97%, e é só o começo do tratamento.” (Paciente) “Melhora da qualidade de vida e redução significativa de exacerbações infecciosas plulares[pulmonares]” (Profissional de saúde)
	Controle de exacerbações	“Sou fisioterapeuta e com a medicação possibilitou uma facilidade na remoção da secreção além de melhorar o condicionamento para atividades aeróbicas. E os quadros de exacerbação pulmonar melhorou 90%.” (Profissional de saúde)
	Redução de internações hospitalares	“Com o tratamento a minha filha saiu de internações quinzenais para nenhuma internação nos últimos 2 meses e segue sem sinais de necessidade de internação. A saturação que antes ficava em torno de 84% agora está estabilizada em 97%. Ganhou 3kg em 1 mês e houve uma diminuição na tosse e secreção [...]” (Cuidador ou responsável) “redução considerável na frequência de exacerbações e hospitalizações, melhora do estado nutricional, pacientes já em uso de oxigenoterapia, tiveram descontinuidade da suplementação de O2, pacientes que estavam elencados para transplante pulmonar, puderam sair de lista ativa.” (Profissional de saúde)

	Diminuição da sobrecarga terapêutica	“Utilizo há 5 meses. Minha função pulmonar subiu de 58 para 68%, estou há 3 meses sem antibióticos, os quais necessitava uso contínuo. Minha saturação/oxigênio subiu de 93 para 99%, meu RX pulmonar apresentou melhora, não tenho mais falta de ar, consigo dormir deitada, antes dormia sentada.” (Paciente) “O tratamento zerou minha tosse, melhorou minha capacidade pulmonar e meu condicionamento físico. Tive redução considerável na secreção do meu pulmão e redução da necessidade de insulina, isso com menos de 2 meses de tratamento.” (Paciente) “Muitos resultados, diminuição das fisioterapias e uso de outros medicamentos” (Cuidador ou responsável) “A criança que acompanho, teve uma mudança de vida, consegue ir à escola sem faltar diminuiu o uso de medicamentos como antibióticos, inaladores, ganhou peso e consegue frequentar lugares que antes não conseguia frequentar” (Cuidador ou responsável)	
Efeitos negativos e dificuldades	Dificuldade de acesso	Alto custo do medicamento	“Maior dificuldade é o custo do tratamento, o acesso a medicação que tem sido via judicial e demora . Resultado negativo, pacientes com sofrimento em saúde mental, relatam piora do quadro emocional” (Profissional de saúde)
		Acesso por meio de judicialização	“O alto preço do medicamento , o que dificulta o acesso. Vivemos de doações, mas ainda assim o valor é muito alto. Basta interromper o uso que a piora no quadro é imediata” (Cuidador ou responsável)
	Eventos adversos	“Tonturas esporádicas” (Paciente) “Apenas um paciente teve um evento adverso (reação cutânea, leve, tratada com anti-histamínicos e sem necessidade de interrupção da droga). “(Profissional de saúde) “Aqueles que suspenderam momentaneamente o uso, seja por dificuldade financeira na compra ou interrupções no fornecimento (via judicial) tiveram efeito-rebote.” (Profissional de saúde) “Nenhum efeito negativo, no primeiro dia de medicação eu senti uma dor de cabeça forte e expectorei [expectorei] uma quantidade enorme de secreção o dia inteiro. No segundo dia já acordei respirando melhor” (Paciente) “Alterações de marcadores hepáticos” (Profissional de saúde)	

Fonte: CP Nº 18/2023 Conitec. Grifos nossos.

A respeito de outras tecnologias para o tratamento da FC, a maioria dos participantes (pacientes, cuidadores ou responsáveis e profissionais de saúde) indicou ter experiência com o uso combinado e prolongado de outros medicamentos, suplementos alimentares, produtos e procedimentos. Entre os medicamentos, alfadornase, tobramicina, pancreatina, colistimetato de sódio, azitromicina, ácido ursodesoxicólico, salbutamol e ciprofloxacino foram mencionados com mais frequência, como ilustra a

1.

salbutamol ciprofloxacino
 tobramicina
 azitromicina pancreatina
 alfadornase
 ácido ursodesoxicólico
 trimetoprima
 colistimetato
 sulfametoxazol

Figura 21. Frequência de outros medicamentos para FC citados pelos participantes da Consulta Pública nº 18/2023.

Fonte: CP Nº 18/2023 Conitec.

Nesse sentido, nas contribuições de experiência e opinião sobre outras tecnologias, foram destacados como principais efeitos positivos e facilidades, sobretudo dos medicamentos, a melhora temporária dos sintomas, melhora na qualidade de vida e a estabilidade da doença. Em contraponto, na opinião dos respondentes, progressão da doença, sobrecarga terapêutica, eventos adversos, inefetividade terapêutica e resistência a bactérias configuram-se como efeitos negativos e dificuldades, Quadro 144.

Quadro 14. Efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos de outras tecnologias para a condição de saúde apontados nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 18/2023.

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos e facilidades	Melhora temporária dos sintomas	“Esses medicamentos agem aliviando levemente os principais sintomas da doença, no meu caso, tosse, diarreia e dificuldade para eliminar a secreção, no entanto, esse leve alívio momentâneo não me faz ter uma vida normal e saudável.” (Paciente) “Esses medicamentos atuam nos efeitos da doença aliviando os sintomas temporariamente.” (Cuidador ou responsável)
	Melhora na qualidade de vida	“Eles contribuem tanto para a qualidade de vida que possuo agora quanto para minha sobrevivência.” (Paciente) “Melhoria na qualidade de vida de minha filha, diminuindo os sintomas” (Cuidador ou responsável)
	Estabilidade da doença	“Esses medicamentos apenas me mantêm, e tentam controlar quando eu tenho uma infecção pulmonar, ou estou com falta de ar. Mas no longo prazo não são garantias de melhora de função pulmonar.” (Paciente) “os medicamentos [...] indicados tiveram e tem muita importância no que diz respeito a tentar manter uma estabilidade do quadro da doença.” (Paciente)

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos de contribuições	
Efeitos negativos e dificuldades	Progressão da doença	“Todos os remédios e suplementos usados atualmente pelo meu filho, tratam os efeitos da FC, mas não impedem de maneira eficaz a progressão e os danos provocados pela doença” (Cuidador ou responsável) “Estes medicamentos combatem os sintomas da doença, ele faz o tratamento adequadamente e isso tem melhorado os sintomas, porém não impedem a progressão da mesma.” (Paciente)	
	Sobrecarga terapêutica	Uso prolongado de diferentes tecnologias	“Perdi muitas oportunidades por gastar tanto tempo cuidando da minha saúde, com o uso contínuo de muitas medicações perdi apetite, dor no estômago, dor de cabeça pelo esforço e falta de ar, problemas odontológicos pelo uso frequente de antibióticos. Tudo isso com o Trikafta não é mais necessário.” (Paciente)
		Impacto físico, social e psicológico do tratamento	“Alta demanda de tempo gasto com inaloterapia, fisioterapia e medicações 2 a 3x/por dia, todos os dias.” (Profissional de saúde)
		Alto investimento de tempo no cuidado à saúde	“As terapias como um todo consomem muito tempo do paciente e do núcleo família, afetando a qualidade de vida, e trazendo prejuízos financeiros e sociais, bem como falta frequentes no trabalho e escola” (Cuidador ou responsável)
			“O gasto de tempo para o tratamento prejudica a saúde mental do cuidador e do paciente.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “além de me tomar todo tempo necessário para que possa fazer toda medicação e procedimentos, muitas vezes me impede de ter atividades normais com os estudos e atividades físicas, não está trazendo benefício maior para remissão, só amenizam alguns fatores” (Paciente)
	Eventos adversos	“Dores, enjoo, diarreia, dores de cabeça, sobrecarga dos órgãos ao lidar com a quantidade massiva de antibióticos e, claro, a resistência progressiva das colônias bacterianas nos pulmões.” (Paciente)	
	Inefetividade terapêutica	“O uso frequente dos antibióticos fez com que alguns não façam mais efeito no combate de infecções de bactérias.” (Cuidador ou responsável) “com uso constante de antibióticos ela adquiriu resistência bacteriana, e agora é preciso antibióticos cada vez mais potentes, uma piora da flora intestinal. Ela continua doente mesmo tomando as medicações [...], eles são ineficientes - morte precoce dos acometidos por FC”. (Cuidador ou responsável)	
	Resistência bacteriana	“O uso contínuo de antibióticos afeta todo o corpo, causa resistência nas bactérias e acomete o fígado e estômago.” (Cuidador ou responsável)	

Diante do exposto, em síntese, as contribuições de experiência e opinião abordaram argumentos favoráveis à incorporação do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com fibrose cística com seis anos de idade ou mais com ao menos uma mutação no gene F508del no gene CFTR no SUS, com destaque para benefícios

clínicos, características e alto custo da tecnologia avaliada, direito do cidadão à vida e à saúde e dever do Estado em provê-los.

Além disso, foram referidos efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades do medicamento avaliado em comparação a outras tecnologias disponíveis para o tratamento da FC, sendo realçados como aspectos positivos do ELX/TEZ/IVA a melhora sistêmica e duradoura do quadro clínico, a melhora da qualidade de vida do paciente, a diminuição das exacerbações da FC e a redução da sobrecarga terapêutica em contraste com resultados negativos e dificuldades de outras tecnologias para a condição de saúde, conforme ilustrado na Figura 22.

Figura 22. Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 18/2023 – Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação no gene F508del no gene CFTR.



Fonte: CP nº 18/2023 Conitec.

13.3. Avaliação global das contribuições

A reunião da apresentação da consulta pública teve participação da empresa Vertex, com médico especialista e apresentação da nova proposta de preço, que foi complementada pela apresentação das contribuições de consulta pública pelos técnicos do DGTIS e de médico especialista em FC convidado pela Conitec. Todas as apresentações geraram debate extenso sobre a matéria, em relação a eficácia da tecnologia e dos aspectos econômicos.

Os médicos especialistas apresentaram suas experiências clínicas e evidência adicional de estudos observacionais, que corroboravam com a eficácia mostrada nos ensaios clínicos randomizados, deixando os aspectos de eficácia e efetividade claros, de quanto a tecnologia modificava a história natural da doença e dos atuais tratamentos disponíveis no SUS.

Apesar das evidências apresentadas na avaliação inicial, alguns dados geraram impressão superestimada da magnitude do efeito e da manutenção do benefício, como a reversão da bronquiectasia com melhora de grande magnitude e manutenção da eficácia ao longo do tempo, que poderiam impactar diretamente nas estimativas de desfechos mais duros como sobrevida e transplante de pulmão. Foram discutidos os dados de estudos de modelagem robusta (53,107) e os estudos observacionais em diversas coortes no mundo (116), inclusive no Brasil (119), que mostravam o benefício sobre a bronquiectasia impactando diretamente na indicação do transplante de pulmão, ou seja, pacientes graves de insuficiência respiratórias com indicação de transplante de pulmão, sendo retirados da fila de transplante dado a melhora da função pulmonar e não sendo mais indicado para transplante de pulmão.

No entanto, o ponto central da discussão estava sobre os aspectos econômicos, que foi a principal responsável pela decisão contrária a incorporação da tecnologia na avaliação inicial. Desta forma, o demandante, apresentou nova oferta de preço com redução de 31,2% sobre o preço oferecido no dossiê inicial, que dado o contexto da importação direta significa um desconto de 50,1% sobre o PMVG sem imposto chegando a 63,3% sobre o PF sem impostos com o desconto adicional de 6,7% após compra de caixas iniciais em cada ano, Tabela 39, proposto em documento. Preço inicia em R\$ 36.169,00 e é reduzido para R\$ 33.757,00, Figura 23.

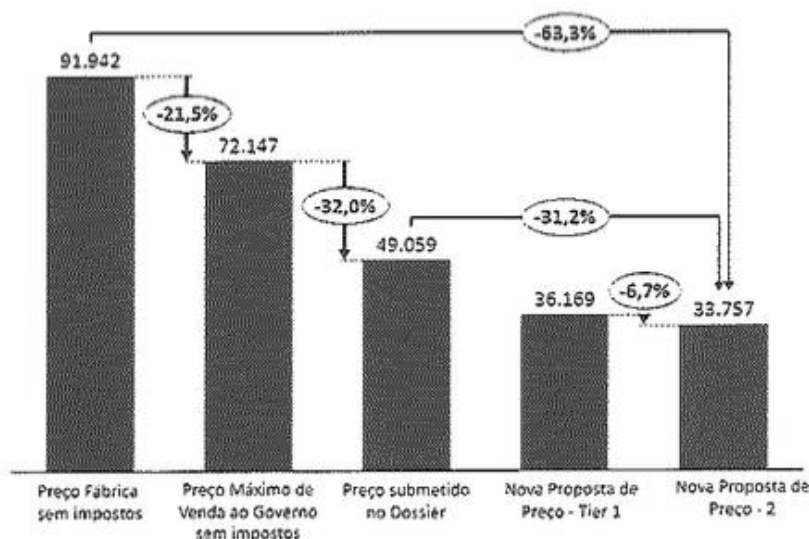


Figura 23: Cadeia de descontos sobre Preços Lista sem impostos R\$ por caixa (PF e PMVG) ofertado pelo demandante.

Fonte: Proposta de preço da Vertex farmacêutica Ltda, CP 18/2023.

Este desconto modificou o valor da RCUI de R\$ 771.132/AVAQ para R\$ 570.944/AVAQ, Tabela 40. Apesar do desconto, este valor ainda permanece distante do atual limiar de custo-efetividade (LCE) deliberado como disposição a pagar para incorporação da tecnologia no SUS (120). O LCE é um parâmetro que ajuda a melhor compreender o impacto da incorporação de uma nova tecnologia em relação às existentes na eficiência de um sistema de saúde. Uma vez que há limitação de recursos financeiros no SUS, o LCE reflete o valor máximo que impediria que outras tecnologias deixassem de ser ofertadas no SUS, pela incorporação da nova tecnologia, ou seja, se o valor incremental da nova tecnologia supera o LCE determinado no País, ele pode tornar o uso do recurso não eficiente. No entanto, como discutido na 112ª reunião ordinária da Conitec, a flexibilização do LCE será necessária em algumas situações, como em doenças pediátricas, em doenças raras e na atenção às pessoas em vulnerabilidade social e desta forma o LCE não deve ser fator único determinante da incorporação de uma nova tecnologia ao SUS.

Outro aspecto econômico que deve ser levado em consideração é o impacto orçamentário incremental que a incorporação pode gerar, afetando a sustentabilidade do SUS. No contexto desta incorporação, dado a atual rede de registro da doença no Brasil, estima-se que há, aproximadamente, 1.700 pacientes que poderiam se beneficiar com a nova tecnologia, e dado a projeção de market-share projetado, no primeiro ano teríamos 920 paciente que fariam uso do medicamento, chegando há um pouco mais de 1.200 pacientes em 5 anos. Com o desconto ofertado na CP, o impacto orçamentário incremental de 5 anos, modificou de R\$ 1,99 bilhões para R\$ 1,11 bilhões, diminuição de 44% sobre a análise inicial.

Por fim, ainda entendendo que os aspectos econômicos estavam aquém de uma recomendação de incorporação confortável, outros aspectos como a magnitude do efeito sobre os benefícios clínicos disruptivos,

embasados em evidência científica robusta, e endossados por diversas entidades médicas e representantes de pacientes, que dissertaram e apresentaram dados de segurança de mundo real, os aspectos sociais que serão modificados e os aspectos éticos descritos e discutidos nas contribuições advindas da consulta pública, e principalmente o aspecto organizacional atual da assistência a doença no cenário da doença, que permite o monitoramento dos benefícios clínicos modelados e das expectativas econômicas projetadas, a Conitec entendeu que a terapia tripla com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor é uma tecnologia que pode beneficiar a população brasileira e que sua incorporação, no contexto discutido, não destoava de outras tecnologias já incorporadas ao SUS.

Foi debatido, que devido ao impacto econômico significativo que a tecnologia pode causar ao orçamento do Ministério da Saúde (MS), é responsável, que a recomendação de incorporação fosse favorável se condicionado ao monitoramento econômico, contando com o compromisso e parceria da atual rede de registros dos pacientes com fibrose cística no Brasil, para mitigar o risco de impacto econômico além do previsto, com o objetivo de manter a sustentabilidade do SUS.

14. Recomendação final da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 121ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2023, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística, em pacientes ≥ 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia. Para essa recomendação, os membros do Comitê entenderam que, apesar de a ICER estar acima do limiar de custo efetividade, este não é o único aspecto a ser considerando para incorporação de uma tecnologia em saúde. Outros aspectos como a magnitude do efeito da tecnologia e os benefícios clínicos disruptivos, como a saída de paciente da fila de transplantes, o benefício na qualidade de vida do paciente e o potencial de mudança na história natural da doença são fatores que sobressaíram frente ao resultado de custo efetividade. Além disso, representantes de pacientes dissertaram e apresentaram dados de segurança de mundo real, que também foram considerados, assim como os aspectos sociais e éticos apresentados na consulta pública. O Comitê considerou também o fato de o cenário organizacional atual da assistência à doença permitir o monitoramento dos benefícios clínicos e que esse monitoramento deveria ser de acordo com critérios a serem estabelecidos em Protocolo Clínico. Em relação ao impacto econômico significativo que a tecnologia pode causar ao orçamento do SUS, considerou-se responsável que a recomendação de incorporação fosse favorável se condicionada ao monitoramento econômico. Isso porque caso o número de pacientes por ano que utilizarão o medicamento

extrapole o estimado neste relatório de incorporação, recomenda-se ao Ministério da Saúde uma negociação de preços com base em acordo de preço por volume, haja vista que a empresa ofereceu desconto vinculado ao volume para esta incorporação. Foi assinado o registro de deliberação nº 841/2023.

15. Decisão

PORTARIA SECTICS/MS Nº 47, DE 5 DE SETEMBRO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística, em pacientes ³ 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia.

Ref.: 25000.174645/2022-22.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística, em pacientes ³ 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. Referências bibliográficas

1. Athanazio RA, da Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 16];43(3):219–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28746534/>
2. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 16];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189798/>
3. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Mar 18];8(1):65–124. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570318/>
4. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Caldeira Reis F, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 Mar 18];7(1):15–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544945/>
5. Nunes AKC, Wachholz RG, Rover MRM, Souza LC. [Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Mar 18];57(5):360–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896802/>
6. GBEFC - Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística [Internet]. [cited 2023 Mar 16]. Available from: <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
7. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* [Internet]. 2006 Mar 23 [cited 2023 Mar 16];440(7083):477–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16554808/>
8. Bear CE, Li C, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* [Internet]. 1992 Feb 21 [cited 2023 Mar 16];68(4):809–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1371239/>
9. Quinton PM. The neglected ion: HCO₃⁻. *Nat Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 16];7(3):292–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11231624/>
10. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 16];22(127):58–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457166/>
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA T. PORTARIA CONJUNTA No 25, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2021. 2021 [cited 2023 Mar 18]. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FIBROSE CÍSTICA. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf
12. Abensur Athanazio R, Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho L, Andrade Vergara A, Fernando Ribeiro A, Antônio Riedi C, da Fonseca Andrade Procianoy E, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. 2017 [cited 2023 Feb 14]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000065>
13. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 16];40(6):701–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679154/>
14. GBEFC - Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>

15. Ministério da Saúde do Brasil. IVACAFTOR PARA PACIENTES ACIMA DE 6 ANOS QUE APRESENTEM UMA DAS SEGUINTE MUTAÇÕES DE GATING (CLASSE III) [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 15]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/20201231_relatorio_581_ivacaftor_fibrose_cistica.pdf
16. BRASIL - Ministério da Saúde. Relatório de recomendação no 579. Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação [Internet]. Brasília; 2020 [cited 2023 May 8]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/20201203_relatorio_lumacaftor_ivacaftor_para_fibrose_cistica_579.pdf
17. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Aug 2 [cited 2023 Feb 15];21(16):1–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824306/>
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde 2a ed. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde; 2014.
19. Britto MT, Kotagal UR, Atherton HD, Wilmott RW, Hornung RW, Tsevat J. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):64–72.
20. Staab D, Wenninger K, Gebert N, Rupprath K, Bisson S, Trettin M, et al. Original articles Quality of life in patients with cystic fibrosis and their parents: what is important besides disease severity? [cited 2023 Feb 14]; Available from: <http://thorax.bmj.com/>
21. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2016 Apr 21 [cited 2023 Feb 15];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097977/>
22. Ouyang L, Grosse SD, Amendah DD, Schechter MS. Healthcare expenditures for privately insured people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Oct;44(10):989–96.
23. Huot L, Durieu I, Bourdy S, Ganne C, Bellon G, Colin C, et al. Evolution of costs of care for cystic fibrosis patients after clinical guidelines implementation in a French network. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008 Sep;7(5):403–8.
24. Jaques R, Shakeel A, Hoyle C. Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2020 Jan 28 [cited 2023 Feb 15];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33282281/>
25. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 15];25(3):192–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265602/>
26. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet].
27. Wang Y, Ma B, Li W, Li P. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Mar 14 [cited 2023 Feb 15];13. Available from: <https://www.readcube.com/articles/10.3389%2Ffphar.2022.863280>
28. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Feb 15];204(1):64–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600738/>

29. Sci-Hub | Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis. International Forum of Allergy & Rhinology | 10.1002/alr.22700 [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://sci-hub.mkksa.top/10.1002/alr.22700>
30. Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiliadis D, Hong G, et al. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Feb 15];11(2):201–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070454/>
31. Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Medio P, Ferrillo L, et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. Respir Med [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Feb 15];189. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673344/>
32. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Feb 15];21(2):258–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34531155/>
33. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. Cells [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Feb 15];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35681464/>
34. Walter E, Bass JL. The Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Hospitalizations and Intravenous Antibiotic Use. Perm J [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 15];26(1):73–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35609157/>
35. Keogh RH, Cosgriff R, Andrinopoulou ER, Brownlee KG, Carr SB, Diaz-Ordaz K, et al. Projecting the impact of triple CFTR modulator therapy on intravenous antibiotic requirements in cystic fibrosis using patient registry data combined with treatment effects from randomised trials. Thorax [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Feb 15];77(9):873–81. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/77/9/873>
36. Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, de Carli P, Martin J, Delmas L, et al. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. Respir Med Res. 2021 Nov 1;80.
37. Castellanos CX, Osterbauer B, Hasday S, Keens TG, Koempel J, Ference EH. Improvement in sinonasal quality-of-life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Feb 15];13(1):72–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643960/>
38. Korten I, Kieninger E, Krueger L, Bullo M, Flück CE, Latzin P, et al. Short-Term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination on Glucose Tolerance in Young People With Cystic Fibrosis—An Observational Pilot Study. Front Pediatr. 2022 Apr 21;10:304.
39. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Feb 15];205(5):529–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34784492/>
40. Miller AC, Harris LM, Cavanaugh JE, Abou Alaiwa M, Stoltz DA, Hornick DB, et al. The Rapid Reduction of Infection-Related Visits and Antibiotic Use Among People With Cystic Fibrosis After Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. Clin Infect Dis [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2023 Feb 15];75(7):1115–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35142340/>
41. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Feb 15];21(2):265–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34862121/>
42. Djavid AR, Thompson AE, Irace AL, Gusman E, Altman K, DiMango EA, et al. Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. Ann Am Thorac Soc [Internet].

2021 Nov 1 [cited 2023 Feb 15];18(11):1924–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000224/>

43. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2023 Feb 15];203(12):1522–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734030/>
44. Synnot A, Glenton C CSC. How to GRADE the quality of the evidence. *Cochrane Consum Commun*. 2016. p. 1–24.
45. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 25;379(17):1599–611.
46. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 25;379(17):1612–20.
47. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1940–8.
48. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 7;381(19):1809–19.
49. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and –Residual Function Genotypes. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Aug 26 [cited 2023 Feb 15];385(9):815–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437784/>
50. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Feb 15];10(3):267–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942085/>
51. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 15];206(11):1361–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35816621/>
52. Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Feb 15];10(1):1–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374882/>
53. McGarry L, Lopez A, Chandler C, Pelligra C, Alkhateeb Z, Rubin JL, et al. MS1 VALIDATION OF MODELED 5-YEAR SURVIVAL OUTCOMES AMONG PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS (CF) TREATED WITH THE CF TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR MODULATOR (CFTRM) IVACAFTOR USING US CF FOUNDATION PATIENT REGISTRY (USCFPR) DATA. *Value in Health* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Feb 15];23:S8. Available from: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098301520302321/fulltext>
54. Paulden M, O’Mahony JF, McCabe C. Discounting the Recommendations of the Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics*. 2017 Jan 1;35(1):5–13.
55. Rubin JL, Lopez A, Booth J, Gunther P, Jena AB. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis.

- J Med Econ [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 15];25(1):783–91. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13696998.2022.2077550>
56. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2001 Feb 15 [cited 2023 Mar 18];153(4):345–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207152/>
 57. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 15;153(4):345–52.
 58. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), [Online]. Available: http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/. [Acesso em 30 agosto 2013].
 59. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 15];25(1):3–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192114/>
 60. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2007 Jul [cited 2014 Feb 2];46(7):1122–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470434>
 61. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 23;377(21):2013–23.
 62. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR . *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 16;373(3):220–31.
 63. McKone EF, DiMango EA, Sutharsan S, Barto TL, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating mutation. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Feb 15];20(2):234–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339768/>
 64. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Feb 15];195(7):912–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27805836/>
 65. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, 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. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Feb 15];5(7):557–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606620/>
 66. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation . *New England Journal of Medicine*. 2011 Nov 3;365(18):1663–72.
 67. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jun 1;187(11):1219–25.
 68. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Feb 15];13(6):674–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266159/>
 69. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled

- trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Feb 15];3(7):524–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26070913/>
70. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 23;377(21):2024–35.
 71. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Feb 15];18(5):708–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31253540/>
 72. Vertex Reports Fourth Quarter 2021 and Full Year Financial Results | Vertex Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-reports-fourth-quarter-2021-and-full-year-financial>
 73. Vertex Reports Full-Year and Fourth-Quarter 2020 Financial Results | Vertex Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-reports-full-year-and-fourth-quarter-2020-financial>
 74. KALYDECO | VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA. [Internet]. [cited 2023 Mar 16]. Available from: https://buladeremedio.net/vertex_farmaceutica_do_brasil ltda/0/kalydeco
 75. Vertex Farmaceutica Do Brasil Ltda. em Vargem Grande Paulista, SP | Diversos | Solutudo [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://www.solutudo.com.br/empresas/sp/vargem-g-paulista/diversos/vertex-farmaceutica-do-brasil-ltda-2070095>
 76. Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Lubarsky B, Suthoff E, et al. Rate of Lung Function Decline in People with Cystic Fibrosis Having a Residual Function Gene Mutation. *Pulm Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 15];8(4):385–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36319933/>
 77. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2003 May 17;361(9370):1671–6.
 78. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, et al. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Oct 1;192(7):836–42.
 79. Vertex Pharmaceuticals | Home [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://www.vrtx.com/>
 80. Vertex Pharmaceuticals | Home [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://www.vrtx.com/>
 81. Adler AI, Shine BSF, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Feb 15];31(9):1789–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18535191/>
 82. Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, O’Callaghan L, Sawicki GS, Wagener JS. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Feb 15];19(9):845–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074519/>
 83. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Feb 15];10(3):267–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942085/>
 84. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar 1;10(3):267–77.

85. CONITEC — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
86. CONITEC — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
87. Archangelidi O, Carr SB, Simmonds NJ, Bilton D, Banya W, Cullinan P. Non-invasive ventilation and clinical outcomes in cystic fibrosis: Findings from the UK CF registry. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Feb 15];18(5):665–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503032/>
88. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019 Oct 1;38(10):1042–55.
89. Feng LB, Grosse SD, Green RF, Fink AK, Sawicki GS. Precision medicine in action: The impact of Ivacaftor on cystic fibrosis-related hospitalizations. *Health Aff*. 2018;37(5):773–9.
90. Duckers J, Leshner B, Thorat T, Lucas E, McGarry LJ, Chandarana K, et al. Real-world outcomes of ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis: A systematic review. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Feb 15];10(7):1527. Available from: [/pmc/articles/PMC8038673/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3408673/)
91. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. 2016;
92. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Lin FJ, Castiglione B. Impact of Pulmonary Exacerbations On Eq-5d Measures In Patients With Cystic Fibrosis. *Value Health* [Internet]. 2014 Nov [cited 2023 Feb 15];17(7):A535. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27201711/>
93. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Feb 15];5(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31218221/>
94. Whiting P, Al Maiwenn, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 15];18(18):1–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656117/>
95. Saúde BRASIL da. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014. p. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnol.
96. CONITEC — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
97. CADTH. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: VEDOLIZUMAB. In 2016.
98. Committee. PBA. PBAC Public Summary Document: Vedolizumab; 300 mg injection: powder for, 1 vial; Entyvio®.
99. ClínicatTrials.gov. Página Inicial do ClínicatTrials.gov [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
100. Cortellis. Página Inicial do Cortellis [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
101. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. [cited 2023 Mar 23]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
102. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

103. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 23]. Available from: www.fda.gov.
104. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2009;373(9678):1891–904.
105. Cutting GR. Causes of Variation in the Cystic Fibrosis Phenotype. *Ann Nestle Eng* [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 Feb 15];64(3):111–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/95375>
106. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griesse M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: A phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014 Nov 1;2(11):902–10.
107. Lopez A, Suthoff E, Chandler C, Liou T, Konstan M, Pelligra C, et al. Modeled Survival Gains of Patients with Cystic Fibrosis (CF) Aged ≥ 12 Years Homozygous for the F508dEL Mutation Treated with the CF Transmembrane Conductance Regulator Modulator (CFTRM) Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA). *Value in Health* [Internet]. 2018 May [cited 2023 Feb 15];21:S205. Available from: [https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-21-Supplemental-S1/Modeled-Survival-Gains-of-Patients-with-Cystic-Fibrosis-\(CF\)-Aged-%E2%89%A512-Years-Homozygous-for-the-F508dEL-Mutation-Treated-with-the-CF-Transmembrane-Conductance-Regulator-Modulator-\(CFTRM\)-Tezacaftor-Ivacaftor-\(TEZ-IVA\)](https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-21-Supplemental-S1/Modeled-Survival-Gains-of-Patients-with-Cystic-Fibrosis-(CF)-Aged-%E2%89%A512-Years-Homozygous-for-the-F508dEL-Mutation-Treated-with-the-CF-Transmembrane-Conductance-Regulator-Modulator-(CFTRM)-Tezacaftor-Ivacaftor-(TEZ-IVA))
108. Pinto M, Madureira A, De Paula Barros LB, Nascimento M, Da Costa ACC, De Oliveira NV, et al. Cuidado complexo, custo elevado e perda de renda: o que não é raro para as famílias de crianças e adolescentes com condições de saúde raras. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2019 Sep 9 [cited 2023 Jul 18];35(9):e00180218. Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/4x8nCSrGmpHRwjqxpMJnY4r/>
109. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies - Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jul 18];42:3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32565113/>
110. Bidonde J, Vanstone M, Schwartz L, Abelson J. An institutional ethnographic analysis of public and patient engagement activities at a national health technology assessment agency. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 18];37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557969/>
111. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals* 2023, Vol 16, Page 410 [Internet]. 2023 Mar 8 [cited 2023 Jul 18];16(3):410. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/3/410/htm>
112. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA* [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2023 Jul 18];329(21):1859–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37278811/>
113. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jul 18];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35681464/>
114. Taylor-Cousar JL, Jain R. Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jul 18];20(3):402–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33762125/>
115. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Jul 18];10(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36980112/>
116. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36963986/>

117. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jul 18];204(1):64–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600738/>
118. Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, Donaldson SH, Riekert KA, Sawicki GS, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Jul 18];11(4):329–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36343646/>
119. Salomão LZ, Athanazio RA, Rached SZ, Lopes-Pacheco M, Camargo M. A real-life study of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in people with cystic fibrosis in Brazil. *Pulmonology*. 2023 May 18;
120. Santos AS, Zimmermann IR, Fernandes RRA, Ribeiro RA. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde : proposta para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde [Internet]. Brasília; 2021 [cited 2023 Aug 13]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2021/20211202_relatorio_oficina_limiares.pdf



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136