

Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. reproduzido a partir de vertex farmacêutica do brasil LTDA (2019) (8).....	13
Tabela 2. Estudos incluídos pelo demandante, por desenho de estudo. Elaboração própria a partir de Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA (2019) (8).....	14
Tabela 3. Pergunta estruturada (PICO) elaborada por parecerista para seleção e avaliação crítica das evidências clínicas apresentadas pelo demandante.	15
Tabela 4. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com fibrose cística acima de 12 anos com ivacaftor, comparado a placebo, a partir da metodologia grade. Elaboração própria, a partir de Ramsey (2011) (12). 20	
Tabela 5. Perfil de evidências sobre eficácia do tratamento de pacientes com fibrose cística entre 6 e 11 anos com ivacaftor, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Davies (2013) (18). 21	
Tabela 6. Perfil de evidências sobre a segurança do tratamento de pacientes com fibrose cística acima de 6 anos com ivacaftor, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria a partir de Ramsey (2011) (12) E Davies (2013) (18).	22
Tabela 7. Estimativa da população com fibrose cística elegível para o tratamento com ivacaftor, sob a perspectiva epidemiológica, entre 2019 e 2023, elaborada pelo demandante. Elaboração própria a partir de Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA (2019) (8).....	28

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	11
Quadro 2. Comparativo entre o preço proposto pelo demandante para incorporação do ivacaftor no sus, o preço fábrica disponibilizado pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas (fevereiro de 2020).	12
Quadro 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante, com base na nova pergunta de pesquisa PICO. Elaboração própria.....	16
Quadro 4. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	23
Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica com alguma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R	31

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir de Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA (2019) (8).....	14
Figura 2. Estrutura do modelo de microssimulação apresentado pelo demandante. Reproduzido a partir de Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA (2019) (8).....	25

Sumário

TABELAS.....	3
QUADROS	3
FIGURAS.....	3
1. APRESENTAÇÃO	6
2. CONFLITOS DE INTERESSE	6
3. RESUMO EXECUTIVO	7
4. INTRODUÇÃO	9
Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	9
Tratamento recomendado	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	11
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	13
Evidências apresentadas pelo demandante	13
Avaliação das evidências.....	15
Evidência Clínica.....	17
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	23
Avaliação econômica	23
Impacto orçamentário	27
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	30
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	30
10. IMPLEMENTAÇÃO	31
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	32
13. REFERÊNCIAS.....	32
ANEXOS.....	35
ANEXO 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizadas pelo demandante	35
ANEXO 2: Características dos estudos incluídos.....	39

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 18/12/2019 pela Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Ivacaftor (Kalydeco®), para o tratamento da Fibrose Cística em pacientes com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ivacaftor (Kalydeco®)

Indicação: Tratamento de pacientes com fibrose Cística em pacientes com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.

Demandante: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Contexto: A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética em que se observa desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células que produzem as secreções do corpo, como muco e suor. Como resultado do acúmulo de muco e consequente proliferação de patógenos, observa-se como principais sintomas: tosse crônica, pneumonia de repetição, diarreia, pólipos nasais, e déficits de peso e estatura. O diagnóstico é feito a partir da sintomatologia apresentada, teste do suor e testagem genética. A identificação de pacientes com FC também é conduzida a partir da triagem neonatal, confirmada após teste do suor. As características mais relacionadas à morbimortalidade da doença são insuficiência respiratória e pancreática. A mutação mais frequentemente observada nos pacientes com FC é a F508del. O conjunto de mutações a que se destina este pedido de incorporação compreende 0,86% dos alelos em pacientes com FC acompanhados pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). No âmbito do SUS, estão previstos tratamentos multiprofissionais, incluindo medicamentos direcionados ao tratamento de manifestações pulmonares e da insuficiência pancreática, por meio de PCDT.

Pergunta: Ivacaftor é mais eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com FC com as mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, comparado ao tratamento de suporte, sintomático ou placebo?

Evidências científicas: Dois ECR, duplo cegos, controlados por placebo, com acompanhamento de 48 semanas e inclusão de 213 pacientes forneceram evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do ivacaftor em pacientes com FC ≥ 6 anos, ≥ 25 kg, com a mutação G551D (STRIVE e ENVISION), com qualidade da evidência variando entre baixa e alta, a depender do desfecho analisado. Não foram identificados estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade e que tenham incluído pacientes com as demais mutações propostas para incorporação. Ivacaftor proporcionou melhora significativa e clinicamente relevante na função respiratória (%VEF1), ganho de peso, redução de cloreto no suor e de eventos adversos graves, comparado a placebo. Em pacientes com idade superior a 12 anos, ivacaftor também proporcionou melhora no domínio respiratório de qualidade de vida e na redução de exacerbações pulmonares. Não foi mensurado o impacto do ivacaftor em sobrevida e não foram identificados óbitos durante a condução dos estudos. Ivacaftor proporcionou melhora significativa no domínio respiratório de qualidade de vida exclusivamente nos pacientes com idade acima de 12 anos (8,6 pontos a mais; $p < 0,001$), sem diferença na população entre 6 e 11 anos. A melhora na função respiratória (%VEF1) foi observada a partir de 15 dias de tratamento e permaneceu até 48 semanas em todos os pacientes, tendo apresentado 10,5 pontos percentuais a mais em pacientes com idade acima de 12 anos (IC 95% 8,5 – 12,5, $p < 0,0001$) e 10 pontos percentuais a mais nos pacientes com idade entre 6 e 11 anos (IC 95% 4,5 – 15,5, $p = 0,0006$). Ivacaftor também proporcionou 57% menos risco de ocorrência de exacerbações pulmonares em pacientes com idade acima de 12 anos (Razão de taxas de 0,43; IC 95% 0,27 – 0,68; $p = 0,0003$). Em pacientes com idade entre 6 e 11 anos a frequência dos eventos foi muito baixa e não permitiu a utilização de teste estatístico. O ganho de peso no grupo que recebeu ivacaftor também foi superior: 2,7kg a mais em pacientes acima de 12 anos (IC 95% 1,3 – 4,1; $p < 0,0001$) e 2,8kg a mais em pacientes entre 6 e 11 anos (IC 95% 1,3 – 4,2, $p = 0,0001$). A concentração de cloreto no suor foi reduzida em média em 48,1 mmol/L em pacientes com mais de 12 anos (IC 95% -51,5; -44,7) e 53,5 mmol/L em pacientes entre 6 e 11 anos (IC 95% -60,9; -46, $p < 0,0001$). A frequência de eventos adversos graves foi menor no conjunto de pacientes que utilizaram ivacaftor, comparado a placebo (RR 0,61; IC 95% 0,40 – 0,93).

Avaliação econômica: Análise de custo-utilidade desenvolvida por meio de modelo de microssimulação, com horizonte temporal de vida toda, na perspectiva do SUS, de comparação entre ivacaftor + tratamento padrão e tratamento padrão sozinho. A partir do preço proposto do medicamento (R\$67.863,80), estimou-se custo anual por paciente de R\$882.229,40. Como resultado da avaliação econômica, o demandante estimou um ganho de 3,54 anos de vida salvos e

3,57 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) a mais proporcionados pelo tratamento com ivacaftor. O custo incremental estimado foi de R\$7.087.647 a mais que o custo do tratamento padrão, resultando na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$2.002.160,16/Ano de vida e R\$1.985.335,29/QALY. De acordo com a curva de aceitabilidade, ivacaftor teria 50% de probabilidade de ser considerado custo-efetivo apenas com limiares de disposição a pagar acima de R\$ 2 milhões por QALY. Foram identificadas importantes incertezas nos parâmetros do modelo, com potencial de aumentar a RCEI, e não investigadas em análise de sensibilidade.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A partir da perspectiva epidemiológica, o demandante estimou que seriam atendidos 45 pacientes no primeiro ano, chegando a 84 pacientes no 5º ano após a incorporação do medicamento, resultando em impacto orçamentário estimado em R\$39.752.751 no primeiro ano a R\$74.501.661 no 5º ano, e R\$280.383.810 acumulados em 5 anos. Aponta-se possível superestimação do quantitativo de pacientes elegíveis e com acesso ao tratamento. A partir da perspectiva de demanda aferida, estima-se que seriam atendidos entre 10 e 20 pacientes com FC, acima de 6 anos, com as mutações gating propostas.

Experiência Internacional: Agências de ATS do Canadá (CADTH), Austrália (PBAC) e Escócia (SMC) avaliaram que ivacaftor oferece benefícios clínicos importantes, comparado a placebo, mas ao custo de tratamento oferecido ele não seria considerado custo-efetivo. Canadá e Austrália recomendaram pela sua incorporação apenas mediante redução de preço ou acordo de compartilhamento de risco.

Considerações finais: Ivacaftor demonstrou benefício clínico em apenas um subgrupo de pacientes proposto para incorporação. Os benefícios adicionais em sobrevida e qualidade de vida, identificados por meio de modelagem, representariam uma razão de custo-efetividade incremental elevada, superior ao limiar de disposição a pagar. Entretanto, devem ser considerados outros critérios para a tomada de decisão, como a raridade da doença, elevada carga de morbimortalidade e prioridades em saúde.

Recomendação preliminar: No dia 09 de julho de 2020, em sua 88ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a não incorporação do ivacaftor para tratamento da fibrose cística em pacientes com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Além do custo elevado do medicamento (valor ofertado para incorporação ao SUS maior do que o praticado em compras públicas), acarretando razão de custo-efetividade alta considerou-se, também, que o medicamento atenderia uma população específica, aqueles com mutações no gene G551D, com benefício maior em pacientes acima de 12 anos, e a necessidade de um exame de genotipagem específico. Foi ressaltado ainda o curto tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos (48 semanas), com medidas de desfechos intermediários.

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, em que disfunções no gene chamado *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) provocam um desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células que produzem as secreções do corpo, como muco e suor (glândulas exócrinas) (1–5). Como resultado, as secreções dos pacientes com FC apresentam característica mais espessa, dificultando sua eliminação. O acúmulo de muco nos órgãos, em especial nos pulmões, provoca um ambiente propício para o desenvolvimento de microrganismos patogênicos (3). Os principais sintomas da doença relacionam-se à característica espessa das secreções e são: tosse crônica, pneumonia de repetição, diarreia, pólipos nasais, e déficits de peso e estatura (1,2,6). A obstrução pancreática e das vias biliares causam pancreatite obstrutiva crônica, que pode culminar em insuficiência pancreática desde o nascimento ou na vida adulta(3).

A FC é mais comum em caucasianos, apresentando como mutação predominante a F508del. Entretanto, já são conhecidas mais de 2.000 variantes genéticas possivelmente associadas a disfunções no *CFTR*(3). O Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), uma iniciativa do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), acompanha pacientes de forma sistemática desde 2009. Na publicação de 2017, foram incluídas informações de 5.128 pacientes, com mediana de idade de 12,6 anos e mais de 70% com menos de 18 anos (6).

Assim como nos países mais desenvolvidos (3), aqui também se observa crescimento da população adulta com FC. Na amostra do REBRAFC, a população adulta representava 19,6% dos pacientes em 2009, passando a 28,9% em 2017(6). A mutação mais frequente, observada em 51,4% dos pacientes, também foi a F508del, embora outras 287 variantes distintas também fossem identificadas. As mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R foram encontradas em 0,86% dos alelos na amostra do REBRAFC, sendo que as mutações G1349D, G178R, G551S, S1255P não foram identificadas nessa população (6).

Em quase metade dos pacientes (49,3%) acompanhados pelo GBEFC houve pelo menos um episódio de exacerbação respiratória aguda no ano de 2017. Entre 2009 e 2017 foram observados 290 óbitos por FC pelo REBRAFC. A sobrevivência mediana estimada ficou entre 43,8 anos e 54,9 anos. Em 2017 foram identificados 50 óbitos entre pacientes com FC acompanhados pelo REBRAFC, principalmente por causa respiratória (86% dos casos) (6).

O diagnóstico da FC inclui exame clínico, detecção de níveis elevados de cloreto no suor (teste do suor) e testagem genética para identificação de mutações relacionadas à FC. O exame clínico identifica os sintomas da doença, comumente respiratórios, que podem incluir: sinusopatia crônica, polipose nasal recidivante, tosse, febre e anorexia (5). A dosagem quantitativa de cloretos no suor é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de FC. Consideram-se positivos os valores de cloreto no suor acima de 60 mEq/L em qualquer faixa etária. Valores de cloreto no suor entre 30-59 mEq/L são considerados intermediários e abaixo de 29 mEq/L são considerados normais. A testagem genética busca identificar

mutações conhecidas da FC em dois alelos. Entretanto, a falha em identificar alguma mutação não exclui o diagnóstico (4).

No Brasil, a identificação precoce de pacientes com FC tornou-se possível com a implantação da triagem neonatal (teste do pezinho) (6). A triagem é feita com base na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR). A confirmação diagnóstica é feita por meio do teste do suor (4).

Tratamento recomendado

O cuidado aos pacientes com FC deve ser oferecido por equipe multiprofissional, que inclua especialistas médicos, nutricionistas, fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos e assistentes sociais (4). O tratamento de pacientes com FC é baseado em suporte nutricional, desobstrução das vias aéreas, antibioticoterapia, anti-inflamatórios e, em casos mais graves, transplante de pulmão. O acompanhamento e tratamento das exarcebações 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 (3).

No âmbito do SUS, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) da FC abordam as manifestações pulmonares e a insuficiência pancreática. Em casos de manifestações pulmonares, o PCDT inclui o uso de alfadornase para todos os pacientes com diagnóstico confirmado, acima de 6 anos de idade, e tobramicina nos casos de identificação de *Pseudomonas aeruginosa*. A alfadornase promove a diminuição da viscosidade do muco, facilitando sua expectoração. Deve ser utilizada uma vez ao dia, ou duas inalações diárias em casos de doença pulmonar grave. A tobramicina é um antibiótico eficaz no tratamento de infecções gram-negativas. Quando utilizado de forma inalatória, permite maior concentração nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica. O tratamento com tobramicina dura 28 dias, com inalação duas vezes por dia de uma ampola de 300mg. Com essas medidas, aliadas à fisioterapia respiratória, espera-se melhora do volume respiratório, menor frequência de exacerbações respiratórias, melhora da hiperinsuflação pulmonar, redução de internações e melhora da qualidade de vida (5).

Nos casos em que ocorre insuficiência pancreática, a má-absorção dos nutrientes, em especial de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), provoca comprometimento do estado nutricional, requerendo a suplementação das vitaminas e a reposição das enzimas pancreáticas. O uso da pancreatina visa a aumentar a absorção de lipídios e demais nutrientes, diminuindo assim a frequência das evacuações e permitindo retomar o ganho ponderal dos pacientes. A dose deve ser calculada com base no peso do paciente e estimativa de lipídios da dieta (5).

Adicionalmente, existem medicamentos moduladores da proteína *CFTR*, ainda não disponíveis no SUS. Esse é o caso do ivacaftor, proposto pela empresa produtora para pacientes com idade igual ou maior que 6 anos, acima de 25kg, e que apresentam uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O medicamento ivacaftor é um potencializador da proteína CFTR, facilitando o transporte de cloreto por aumentar a probabilidade de abertura do canal (gating). Ou seja, seu efeito depende da quantidade de proteína CFTR na superfície celular e sua responsividade à ação potencializadora do ivacaftor (7,8).

Não há disponível no SUS medicamentos de ação direta na proteína CFTR e seu funcionamento. O demandante apresenta como necessidade médica não atendida a oferta de tratamentos modificadores do curso da doença que promovam ganhos em sobrevida. As características do medicamento estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ivacaftor
Nome comercial	Kalydeco®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 150 mg (embalagem com 56 comprimidos)
Detentor do registro	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda
Fabricante	Patheon Pharmaceuticals Inc. (EUA) ou Aesica Queenborough Ltd. (Reino Unido)
Indicação aprovada na Anvisa	Ivacaftor tem indicação em bula para o tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais, pesando 25 kg ou mais e que apresentam uma das seguintes mutações de <i>gating</i> (classe III) no gene da fibrose cística regulador da condutância transmembrana (<i>CFTR</i>): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. Também é indicado para o tratamento de FC em pacientes com 18 anos de idade ou mais que apresentam uma mutação R117H (que possui defeitos de <i>gating</i> e condutância) (7)
Indicação proposta	A proposta de incorporação segue a indicação aprovada pela Anvisa, para pacientes com Fibrose Cística com idade ≥ 6 anos, ≥ 25 kg e que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Embora com indicação prevista pela Anvisa, não foi solicitada incorporação para pacientes com 18 anos de idade ou mais que apresentam uma mutação R117H
Posologia e Forma de Administração	Pacientes com ≥ 6 anos de idade e pesando ≥ 25 kg devem tomar 1 comprimido a cada 12 horas (dose diária total de 300 mg), por via oral
Patente	O produto possui Processo nº 908749198 com data de depósito em 12/12/2014, data da concessão do registro em 23/05/2017 com vigência até 23/05/2027. https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&CodPedido=3134950

Fonte: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda, 2019..

Contraindicações: não foi observado benefício do uso de ivacaftor em pacientes com a mutação F508del e, portanto, sua utilização não é recomendada nessa população (7).

Cuidados e Precauções: A função hepática deve ser monitorada a cada 3 meses ou menos. Exames oftalmológicos devem ser realizados em pacientes pediátricos. Os comprimidos incluem lactose em sua composição, portanto deve ser avaliada sua administração em pacientes com intolerância à lactose ou diabetes (7).

Eventos adversos: reações adversas muito comuns relatadas em estudos clínicos foram infecção do trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor orofaríngea, congestão nasal, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea e náusea (7).

O demandante propõe o preço de R\$ 67.863,80 para a apresentação de 150mg de ivacaftor, em embalagem contendo 56 comprimidos. Ivacaftor não consta no rol de medicamentos com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Dessa forma, a compra administrativa consideraria o Preço Fábrica (PF). Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foram identificadas 3 compras de ivacaftor pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 20/08/2018 e 20/02/2020. Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o Preço Fábrica incluindo ICMS 18%, e a média ponderada das compras realizadas pelo DLOG e inseridas no BPS está apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Comparativo entre o preço proposto pelo demandante para incorporação do ivacaftor no sus, o preço fábrica disponibilizado pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas (fevereiro de 2020).

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Fábrica (ICMS 18%)**	Preço praticado em compras públicas***
Embalagem contendo 56 comprimidos de Kalydeco® 150mg	R\$ 67.863,80	R\$ 84.999,75	R\$ 61.167,93

*Preço apresentado pelo demandante(8).

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 07/01/2020.

***Média ponderada das três compras realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no Banco de Preços em Saúde. Acesso em 20/02/2020.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Ivacaftor (Kalydeco®), para o tratamento da Fibrose Cística em pacientes com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Evidências apresentadas pelo demandante

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

Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. reproduzido a partir de vertex farmacêutica do brasil LTDA (2019) (8).

População	Pacientes com FC com idade ≥ 6 anos, com peso ≥ 25 kg, que apresentem uma das seguintes mutações no gene <i>CFTR</i> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R
Intervenção (tecnologia)	ivacaftor
Comparadores	Tratamento de suporte, tratamento sintomático e placebo
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais. Estudos de custo da doença, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e impacto orçamentário
Tempo de acompanhamento	≥ 6 meses

Pergunta: “Ivacaftor (Kalydeco®) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com FC que apresentem alguma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R?”

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante conduziu revisão de literatura até maio de 2019 nas bases Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados, *The Cochrane Library*, *MEDLINE* via *Pubmed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*. Descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas no Anexo 1.

Buscas complementares foram conduzidas pelo demandante em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

A seleção do demandante foi conduzida por dois revisores, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. A avaliação crítica dos estudos incluídos foi conduzida pelo demandante por meio dos formulários disponíveis na Diretriz Metodológica de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, específicos por desenho de estudo.

O demandante incluiu 24 estudos na análise da evidência clínica, sendo 10 ensaios clínicos randomizados, 11 estudos observacionais e três análises *post hoc* combinadas. O fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 1. Os estudos incluídos estão apontados na Tabela 2.

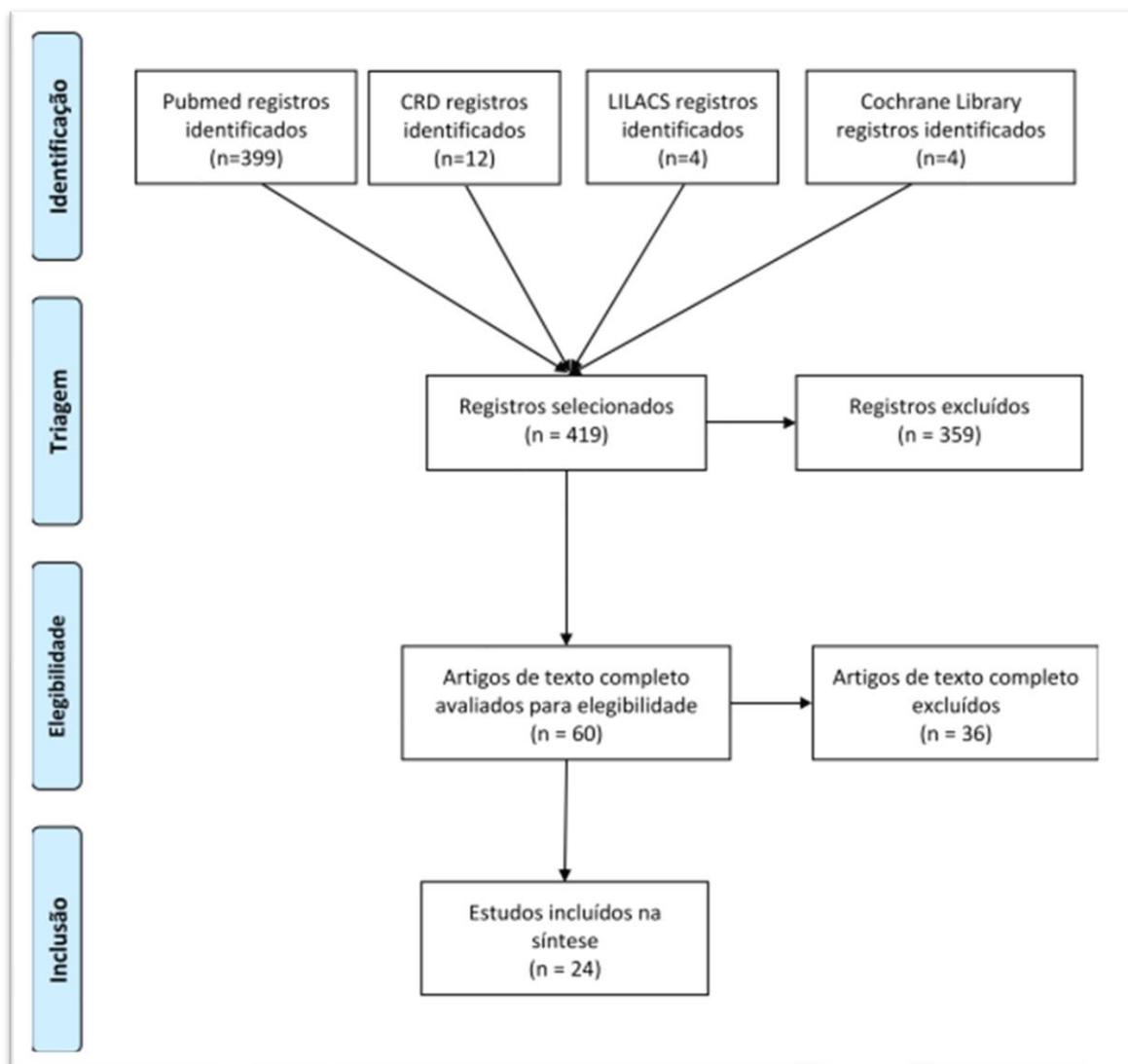


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir de Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA (2019) (8).

Tabela 2. Estudos incluídos pelo demandante, por desenho de estudo. Elaboração própria a partir de Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA (2019) (8).

Ensaios clínicos randomizados	Estudos observacionais	Análises <i>Post hoc</i>
Accurso 2010 (9)	Bessonova 2018 (10)	Stalvey 2017 (11)
Ramsey 2011 (12)	Volkova 2019 (13)	Flume 2017 (14)

Davies 2013 (15)	Kirwan 2018 (16)	Konstan 2015 (17)
Davies 2013 (18)	Ronan 2017 (19)	
McKone 2014 (20)	Rowe 2014 (21)	
De Boeck 2014 (22)	Heltshe 2015 (23)	
Quittner 2015 (24)	O'Connor 2016 (25)	
Borowitz 2016 (26)	Mc Cormick 2019 (27)	
Peleg 2017 (28)	Dryden 2016 (29)	
Edgeworth 2017 (30)	Grasemann 2015 (31)	
	Hebestreit 2013 (32)	

Avaliação das evidências

A partir da avaliação crítica da demanda, considerou-se a necessidade de especificar os desfechos, desenhos de estudo e tempo de acompanhamento de interesse. Assim, para eficácia, foram considerados os seguintes desfechos, por ordem de importância: sobrevivência, qualidade de vida (*Cystic Fibrosis Questionnaire* – CFQ-R), função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo -VEF1 e episódios de exacerbação pulmonar), estado nutricional (peso ou índice de massa corporal - IMC) e concentração de cloreto no suor. Para segurança, foram considerados mais relevantes os desfechos óbito e eventos adversos graves (EAG). Para os desenhos de estudos, foram considerados para inclusão, em ordem de importância, revisões sistemáticas com ou sem metanálise direta ou indireta, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com grupo controle. Por se tratar de condição crônica, o tempo de acompanhamento estabelecido foi de pelo menos 6 meses. Assim, a nova pergunta PICO utilizada para a avaliação crítica das evidências clínicas está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Pergunta estruturada (PICO) elaborada por parecerista para seleção e avaliação crítica das evidências clínicas apresentadas pelo demandante.

População	Pacientes com FC com idade ≥ 6 anos, com peso ≥ 25 kg, que apresentem uma das seguintes mutações no gene <i>CFTR</i> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.
Intervenção (tecnologia)	ivacaftor
Comparadores	Tratamento de suporte, tratamento sintomático e placebo
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: sobrevivência (crítico), qualidade de vida (crítico), função pulmonar (importante), estado nutricional (importante) e concentração de cloreto no suor (importante) Segurança: óbito (crítico), eventos adversos graves (importante)
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise direta ou indireta, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com grupo controle.
Tempo de acompanhamento	≥ 6 meses

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam à nova pergunta PICO. Os estudos incluídos, excluídos e os motivos de exclusão encontram-se no Quadro 3.

Quadro 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante, com base na nova pergunta de pesquisa PICO. Elaboração própria.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
<i>Ensaaios clínicos randomizados</i>		
Accurso 2010 (9)		Tempo de acompanhamento inferior a 6 meses.
Ramsey 2011 (12)	X	
Davies 2013 (15)		Tempo de acompanhamento inferior a 6 meses.
Davies 2013 (18)	X	
McKone 2014 (20)	X	
De Boeck 2014 (22)		Tempo de acompanhamento inferior a 6 meses.
Quittner 2015 (24)	X	
Borowitz 2016 (26)	X	
Peleg 2017 (28)		Tempo de acompanhamento inferior a 6 meses; desfecho considerado pouco importante para a decisão.
Edgeworth 2017 (30)		Tempo de acompanhamento inferior a 6 meses; desfecho considerado pouco importante para a decisão.
<i>Estudos observacionais</i>		
Bessonova 2018 (10)	X	
Volkova 2019 (13)	X	
Kirwan 2018 (16)		Estudo observacional sem grupo controle.
Ronan 2017 (19)		Sem grupo controle.
Rowe 2014 (21)		Sem grupo controle.
Heltshe 2015 (23)		Desfecho considerado pouco importante para a decisão.
O'Connor 2016 (25)		Desfecho considerado pouco importante para a decisão.
Mc Cormick 2019 (27)		Sem grupo controle.
Dryden 2016 (29)		Sem grupo controle.
Grasemann 2015 (31)		Desfecho considerado pouco importante para a decisão.
Hebestreit 2013 (32)		Sem grupo controle.
<i>Análises post hoc</i>		
Stalvey 2017 (11)		Sem grupo controle.
Flume 2017 (14)		Desfecho considerado pouco importante para a decisão.
Konstan 2015 (17)	X	

Foram excluídos os ensaios clínicos de Accurso 2010 (9), Davies 2013 (15), Peleg 2017 (28), Edgeworth 2017 (30) e De Boeck 2014 (22) devido ao pouco tempo de acompanhamento ou avaliação de desfecho considerado pouco importante para a tomada de decisão. Dentre os estudos observacionais, foram excluídos Ronan 2017 (19), Rowe 2014 (21), Heltshe 2015 (23), O'Connor 2016 (25), Mc Cormick 2019 (27), Dryden 2016 (29), Grasemann 2015 (31), Hebestreit 2013 (32) devido à ausência de comparador ou por não avaliarem algum desfecho de interesse. Dentre os estudos *post hoc*, foram excluídos os estudos de Stalvey 2017 (11) e Flume 2017 (14) também pela ausência de comparador ou de desfecho de interesse.

As estratégias de busca e bases de dados utilizadas pelo demandante foram consideradas adequadas. As buscas foram refeitas em fevereiro de 2020 e nenhum estudo adicional foi identificado para inclusão. A revisão sistemática de Skilton (2019)(33) foi considerada para a identificação de estudos primários e avaliação do risco de viés dos estudos. Ao final, foram incluídas 8 publicações: os ensaios clínicos de Ramsey (2011) (STRIVE) (12) e Davies (2013) (ENVISION) (18),

suas extensões por McKone (2014) (PERSIST) (20), Quittner (2015) (24) e Borowitz (2016) (26), a análise *post hoc* de Konstan (2015) (17), e os estudos observacionais de Bessonova (2018) (10) e Volkova (2019) (13).

Evidência Clínica

A evidência clínica de eficácia e segurança do ivacaftor para pacientes com FC acima de 6 anos e com peso igual ou superior a 25kg, com base na nova pergunta PICO, é baseado em dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, duplo-cegos, com acompanhamento por até 48 semanas de pacientes que apresentam pelo menos um alelo com a mutação G551D e VEF1 de pelo menos 40% (função respiratória leve ou moderada) (STRIVE e ENVISION). As características dos estudos incluídos estão apresentadas no Anexo 2.

Os estudos STRIVE e ENVISION incluíram ao todo 213 pacientes, sendo 109 pacientes no grupo randomizado para utilizar ivacaftor 150mg, via oral, a cada 12h, e 104 pacientes no grupo placebo. O estudo STRIVE incluiu pacientes acima de 12 anos e o estudo ENVISION incluiu pacientes entre 6 e 11 anos. O relato do estudo ENVISION não forneceu informações suficientes sobre o processo de randomização, a manutenção do sigilo da alocação e o mascaramento dos pacientes. Dessa forma, foi considerado com risco de viés grave.

Não foram identificados estudos com pacientes com FC apresentando as demais mutações solicitadas para incorporação (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) que atendessem aos critérios de elegibilidade pré-definidos.

Os resultados encontrados serão detalhados por desfecho e apresentados nas Tabelas 4, 5 e 6.

Sobrevida

O desfecho de sobrevida não pôde ser mensurado pelos estudos incluídos devido ao tempo de acompanhamento curto (48 semanas) (Tabelas 4 e 5).

Qualidade de vida

O *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ-R) é um instrumento específico de avaliação de qualidade de vida relacionado a pacientes com FC. Existem 3 versões disponíveis, sendo uma para pacientes adultos e adolescentes (acima de 14 anos), uma para crianças (entre 6 e 13 anos) e outra para cuidadores de pacientes de 6 a 13 anos. O questionário avalia 9 domínios de qualidade de vida, apresentando três escalas de sintomas e um item relacionado à percepção da saúde: físico, imagem corporal, emocional, social/escola, papel social, vitalidade, alimentação, tratamentos, digestivo, respiratório, peso e saúde (34). A pontuação total do questionário é de 100 pontos, com pontuações maiores indicando melhor qualidade de vida. Uma diferença de 4 pontos é considerada a menor diferença clinicamente importante (12).

Na comparação entre ivacaftor e placebo em pacientes acima de 12 anos (estudo STRIVE), a diferença no domínio respiratório do CFQ-R foi de 8,6 pontos ($p < 0,001$) após 48 semanas de acompanhamento (12) (evidência com qualidade alta) (Tabela 4). Nos pacientes entre 6 e 11 anos (estudo ENVISION), a diferença foi de 5,1 pontos, mas com intervalo de

confiança de 95% entre diminuição de 1,6 pontos e aumento de 11,8 pontos ($p=0,1354$) (18) (evidência com qualidade baixa) (Tabela 5).

Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), estimado por meio de espirometria, indica o grau de comprometimento da função respiratória. Na FC, ele é o principal preditor independente de sobrevida(35) e é considerado fundamental para avaliar a evolução e o prognóstico da doença. Nos ECR, o efeito do ivacaftor em melhorar o VEF1 foi verificado a partir de 15 dias de tratamento, com superioridade estatística sobre placebo. Em 48 semanas, o benefício observado foi de 10,5 pontos percentuais a mais (IC 95% 8,5 – 12,5, $p<0,0001$) no VEF1 em pacientes acima de 12 anos (12) (estudo STRIVE) (evidência com qualidade alta) (Tabela 4). Em pacientes entre 6 e 11 anos (estudo ENVISION), a diferença foi de 10 pontos percentuais a mais (IC 95% 4,5 – 15,5, $p=0,0006$) (18) (evidência com qualidade moderada) (Tabela 5).

Exacerbação pulmonar

As exacerbações pulmonares caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, presença de taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso(4,5). Parte importante dos pacientes que passam por exacerbações não recuperam totalmente sua função pulmonar, indicando a importância de as prevenir (4). Uma maior frequência de exacerbações está associada a maior declínio da função pulmonar, qualidade de vida e sobrevida global (3). Uma exacerbação pulmonar ao ano representa uma diminuição na sobrevida em 5 anos equivalente a uma diminuição em 12% no VEF1 (35).

Nos pacientes acima de 12 anos (estudo STRIVE), 34% dos pacientes que receberam ivacaftor e 56% dos pacientes que receberam placebo tiveram pelo menos uma exacerbação pulmonar durante as 48 semanas de tratamento (Razão de taxas de 0,43; IC 95% 0,27 – 0,68; $p=0,0003$), indicando uma redução do risco de 57% (evidência com qualidade alta) (Tabela 4). Nos pacientes entre 6 e 11 anos (estudo ENVISION), foram observadas exacerbações pulmonares em 2 pacientes que utilizaram ivacaftor e em 3 pacientes que receberam placebo, sem diferença estatística observada entre os grupos (evidência com qualidade baixa) (Tabela 5).

Estado nutricional

Pacientes com FC apresentam risco nutricional aumentado devido à deficiência de absorção de nutrientes, em especial em decorrência de insuficiência pancreática, maior gasto energético em exacerbações pulmonares e ingestão calórica inadequada (36). O estado nutricional correlaciona-se com a função pulmonar e apresenta impacto direto na sobrevida (37). É esperado que pacientes com FC com acompanhamento médico e nutricional apresentem estado nutricional comparável ao de indivíduos saudáveis.

Nos estudos STRIVE e ENVISION, o estado nutricional foi medido por meio do ganho de peso. Pacientes acima de 12 anos em uso de ivacaftor ganharam 3,1kg em média após 48 semanas, enquanto pacientes que receberam placebo

ganharam 0,4kg (diferença entre médias de 2,7; IC 95% 1,3 – 4,1; $p < 0,0001$) (evidência com qualidade alta) (Tabela 4). Para pacientes entre 6 e 11 anos, o ganho de peso foi de 5,9kg no grupo ivacaftor e 3,1kg no grupo placebo, indicando uma diferença de 2,8kg entre os grupos (IC 95% 1,3 – 4,2, $p = 0,0001$) (evidência com qualidade moderada) (Tabela 5).

Concentração de cloreto no suor

A concentração de cloreto no suor é o principal teste utilizado para o diagnóstico da FC(4). Além disso, observou-se que em pacientes com as mutações G551D e F508del simultaneamente, a concentração de cloreto no suor está associada a mortalidade, com Hazard Ratio de 1,1 a cada aumento de 10 mmol/L na concentração de cloreto no suor (IC 95% 1,0 – 1,2) (38). Dessa forma, o efeito do tratamento na concentração de cloreto no suor é considerado um desfecho substituto para mortalidade. No estudo STRIVE (2011) (12), os pacientes que receberam ivacaftor apresentaram redução média na concentração de cloreto no suor de 48,7 mmol/L após 48 semanas de tratamento, enquanto no grupo controle (placebo), a redução foi de 0,6 mmol/L, uma diferença de 48,1 mmol/L (IC 95% -51,5; -44,7) (evidência com qualidade alta) (Tabela 4). No estudo ENVISION (2013), a redução observada foi em média de 56 mmol/L no grupo ivacaftor e 2,6 mmol/L no grupo placebo, uma diferença de 53,5 mmol/L a menos (IC 95% -60,9; -46, $p < 0,0001$) (evidência com qualidade moderada) (Tabela 5).

Óbito

Óbito foi considerado desfecho crítico de segurança. Não foram identificados óbitos nos estudos STRIVE (2011) (12) e ENVISION (2013) (18), com acompanhamento por 48 semanas (evidência com qualidade baixa) (Tabela 6).

Eventos adversos graves

Eventos adversos são qualquer ocorrência médica desfavorável em um participante durante o tratamento, que podem ou não ter sido causados pela intervenção em análise. São considerados graves quando resultam em óbito, ameaçam à vida, ocasionam internação hospitalar ou incapacidade. A frequência de eventos adversos graves foi maior no grupo que recebeu placebo (42%) do que no grupo que recebeu ivacaftor (24%), no estudo STRIVE. No estudo ENVISION, 5 pacientes no grupo ivacaftor e 6 no grupo placebo relataram eventos adversos graves, sem diferença estatística observada. Agrupando as observações dos dois estudos, o Risco Relativo de eventos adversos graves foi de 0,61, com IC 95% 0,40 – 0,93, favorável ao grupo ivacaftor (evidência com qualidade moderada) (Tabela 6).

Tabela 4. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com fibrose cística acima de 12 anos com ivacaftor, comparado a placebo, a partir da metodologia grade. Elaboração própria, a partir de Ramsey (2011) (12).

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ivacaftor	Placebo			
Sobrevida - não mensurado											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Qualidade de vida (seguimento: 48 semanas; avaliado com: CFQ-R, domínio respiratório)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	83	78	Diferença média entre os grupos de 8,6 pontos (p<0,001) , a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Volume expiratório forçado no primeiro segundo (seguimento: 48 semanas; avaliado com: Diferença absoluta)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	83	78	10,5 pontos percentuais a mais (IC 95% 8,5 – 12,5, p<0,0001) , a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Exacerbação pulmonar (seguimento: 48 semanas)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	28/83	44/78	Razão de taxas de 0,43 (IC 95% 0,27 – 0,68; p=0,0003) , a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Peso corporal (seguimento: 48 semanas)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	83	78	Diferença entre médias de 2,7kg (IC 95% 1,3 – 4,1; p<0,0001) , a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Concentração de cloreto no suor (seguimento: 48 semanas)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	83	78	Diferença entre médias de 48,1 mmol/L a menos (IC 95% -51,5; -44,7) , a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Tabela 5. Perfil de evidências sobre eficácia do tratamento de pacientes com fibrose cística entre 6 e 11 anos com ivacaftor, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Davies (2013) (18).

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ivacaftor	Placebo			
Sobrevida - não mensurado											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Qualidade de vida (seguimento: 48 semanas; avaliado com: CFQ-R, domínio respiratório)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	26	26	Diferença média entre os grupos de 5,1 pontos (IC 95% -1,6; +11,8; p=0,1354)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Volume expiratório forçado no primeiro segundo (seguimento: 48 semanas; avaliado com: Diferença absoluta)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	26	26	10 pontos percentuais a mais (IC 95% 4,5 – 15,5, p=0,0006) , a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Exacerbação pulmonar (seguimento: 48 semanas)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	2/26 (7.7%)	3/26 (11.5%)	não estimável	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Peso corporal (seguimento: 48 semanas)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	26	26	Diferença entre médias de 2,8kg (IC 95% 1,3 – 4,2, p=0,0001) , a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Concentração de cloreto no suor (seguimento: 48 semanas)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	26	26	Diferença entre médias de 53,5 mmol/L a menos (IC 95% -60,9; -46; p<0,0001) , a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Explicações

- a. Incertezas quanto ao processo de randomização, à manutenção do sigilo da alocação e ao cegamento.
b. Resultado não conclusivo, admitindo tanto aumento do risco quanto diminuição.

Tabela 6. Perfil de evidências sobre a segurança do tratamento de pacientes com fibrose cística acima de 6 anos com ivacaftor, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria a partir de Ramsey (2011) (12) E Davies (2013) (18).

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ivacaftor	Placebo			
Óbito (seguimento: 48 semanas)											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	0/109 (0.0%)	0/104 (0.0%)	não estimável	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos graves (seguimento: 48 semanas)											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	25/109 (22.9%)	39/104 (37.5%)	RR 0,61 (IC 95% 0,40 – 0,93), a favor do ivacaftor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Explicações

- a. Incertezas quanto ao processo de randomização, à manutenção do sigilo da alocação e ao cegamento.
- b. Nenhum evento relatado.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade para estimar a eficiência do tratamento com ivacaftor adicionado à terapia de suporte, comparado à terapia de suporte sozinha, em pacientes com idade ≥ 6 anos com FC com uma das seguintes mutações *gating* no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, na perspectiva do sistema público de saúde do Brasil em âmbito federal. O estudo apresentado foi avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (39). As características do estudo estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo efetividade/utilidade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Ivacaftor + tratamento padrão <i>versus</i> tratamento padrão sozinha	Adequada à perspectiva do SUS
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com idade ≥ 6 anos com FC com uma das seguintes mutações <i>gating</i> no gene <i>CFTR</i> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R	Adequado ao pedido de incorporação
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida prevista média, anos de vida, anos de vida ajustados pela qualidade, proporção de tempo gasto em estados ppVEF1, alteração cumulativa na média de ppVEF1, proporção de pacientes submetidos a transplante de pulmão e tempo médio até o transplante	Adequado
5. Horizonte temporal	Tempo de vida	Adequado à característica crônica da doença
6. Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
8. Medidas da efetividade	Anos de vida salvos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Adequadas
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	EQ-5D, a partir de equação preditiva que considera %VEF1 e ocorrência de exacerbação pulmonar	Incertezas quanto à transferabilidade para a população brasileira, uma vez que não foram incluídos pacientes brasileiros nos estudos que embasaram essas estimativas.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos para medicamentos, procedimentos, exames laboratoriais, tratamentos para eventos adversos e efeitos diretos à saúde dos pacientes.	Adequada à perspectiva da análise.

11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real brasileiro	Adequado
12. Método de modelagem	Modelo de microsimulação	Adequado
13. Pressupostos do modelo	Detalhado no texto	Detalhado no texto
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística e de cenários	Não foram incluídos parâmetros críticos do modelo, em especial o custo do tratamento

O estudo foi desenvolvido por modelo de microsimulação, em que são randomizadas características individuais dos pacientes, apresentado em Microsoft Excel®. A estrutura do modelo está apresentada na Figura 2. Os pacientes hipotéticos são gerados a partir de características basais. O mesmo paciente é clonado (gerada cópia idêntica), sendo atribuída a uma cópia o tratamento padrão e à outra é adicionado ivacaftor. Os ciclos do modelo são de 4 semanas nos dois primeiros anos, para capturar os efeitos de curto prazo observados nos ECR com o medicamento, e anuais nos anos seguintes. O horizonte temporal é por toda a vida (*lifetime*), de acordo com a característica crônica e progressiva da FC.

O tratamento de suporte utilizado como comparador à terapia com ivacaftor é formado por antibióticos orais, solução hipersalina inalada, alfadornase, suplementos nutricionais, enzimas pancreáticas, agentes antifúngicos, corticosteróides e fisioterapia, de acordo com o cuidado da FC atualmente instituído no SUS. As características basais dos pacientes e a projeção de sobrevida foram baseadas no modelo preditivo desenvolvido por Liou e colaboradores (2001) (35), que considera nove características com impacto na expectativa de vida dos pacientes com FC: idade, gênero, ponto percentual de VEF1 (ppVEF1), número de exacerbações pulmonares por ano, infecções (*Staphylococcus aureus* e *Burkholderia cepacia*), diabetes, z- score de peso para idade e suficiência pancreática. Essas características foram modificadas no modelo original para corresponderem aos dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística de 2016.

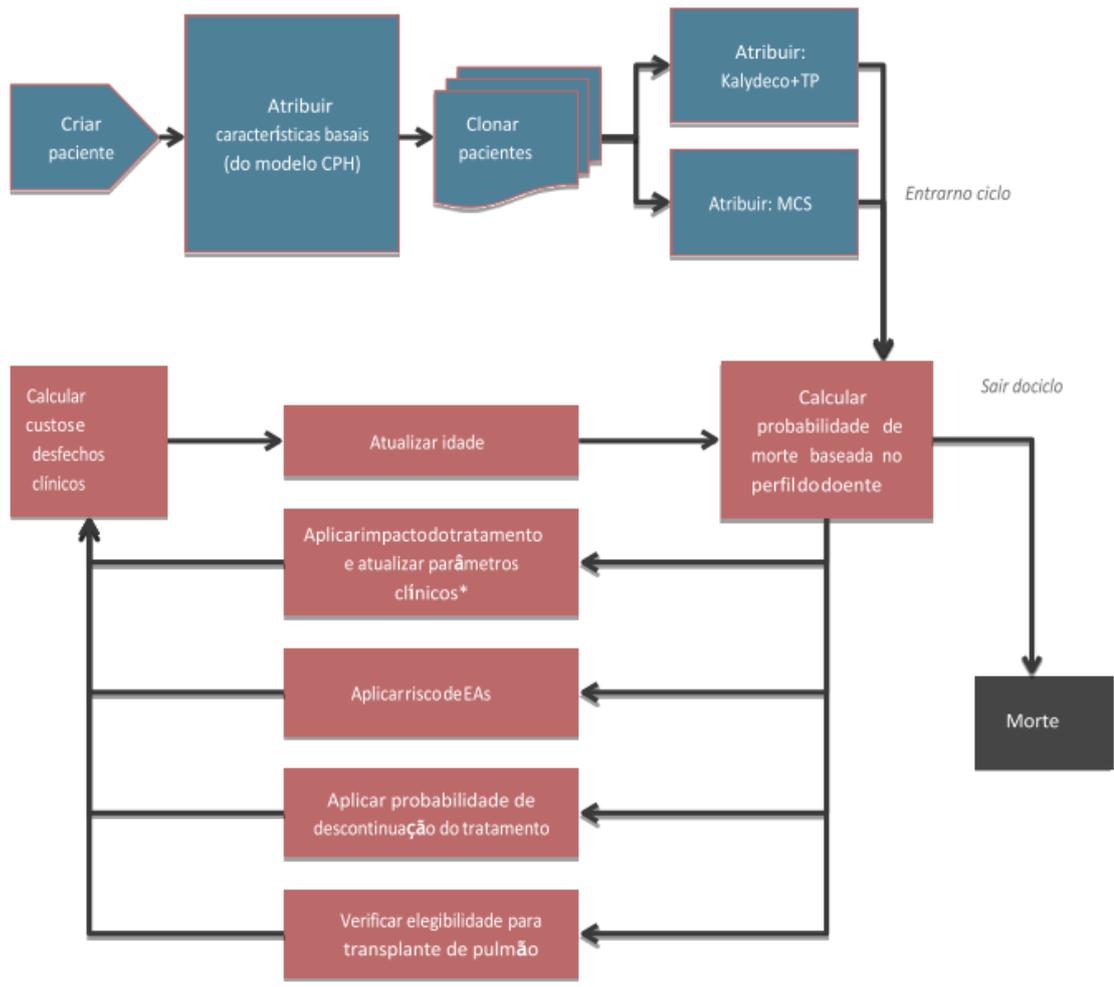


Figura 2. Estrutura do modelo de microsimulação apresentado pelo demandante. Reproduzido a partir de Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA (2019) (8).

As diferenças de sobrevida estimadas para os pacientes que utilizam ivacaftor + tratamento padrão *versus* tratamento padrão resultam do aumento no percentual de VEF1 no curto prazo, na diminuição da taxa de declínio da função respiratória até a morte e na diminuição da taxa anual de exacerbações pulmonares. O efeito do ivacaftor no estado nutricional foi incluído como aumento no score z, conforme previsto nos estudos STRIVE e ENVISION em até 44 semanas de acompanhamento. O demandante assumiu que a partir desse ponto o valor de score z permaneceu constante. As alterações nesses fatores influenciam os resultados de sobrevida, qualidade de vida (utilidades) e custos acumulados no horizonte de vida toda. Aponta-se, entretanto, que os estudos disponíveis sobre o efeito do ivacaftor apresentam seguimento de até 5 anos e assumiu-se manutenção do benefício observado por toda a vida.

A cada ciclo, são atualizados os parâmetros de idade, %VEF1, z-score de peso para idade, ocorrência de exacerbação pulmonar, elegibilidade e ocorrência de transplante pulmonar, desenvolvimento de diabetes, ocorrência de eventos adversos e descontinuação do tratamento. O risco de desenvolvimento de diabetes relacionada à fibrose cística foi extraído do estudo longitudinal conduzido por Adler e colaboradores (2008) (40) no Reino Unido, uma vez que não há informação equivalente disponível para os pacientes brasileiros com FC. Cabe apontar que o risco de desenvolvimento de

diabetes identificado por Adler e colaboradores (2008) foi dependente, além do sexo e idade, também para o tipo de mutação causadora da FC, o que não foi considerado no modelo apresentado.

O demandante também incluiu taxas de descontinuação do tratamento com ivacaftor, extraídas dos ECR. Após descontinuação, imputaram-se ao grupo ivacaftor os mesmos custos e desfechos do grupo tratado apenas com tratamento padrão. Para as probabilidades relacionadas ao transplante de pulmão, assumiu-se que seriam elegíveis pacientes com %VEF1 <30% e, destes, 20,8% seriam contemplados com o transplante. Incluiu-se, ainda, uma probabilidade de óbito pós-transplante de 15,2% no primeiro ano e 5,4% para os anos subsequentes. Taxas anuais de eventos adversos com frequência igual ou superior a 5% também foram incluídas no modelo. Essas estimativas foram todas extraídas de literatura internacional.

Para estimar o efeito do tratamento em qualidade de vida, o demandante apresentou uma equação preditiva do resultado em utilidade que considera a %VEF1 e ocorrência de exacerbação pulmonar. Os dados de origem, que geraram a equação, foram todos provenientes da população dos ensaios clínicos, que não incluíram a população brasileira. O decréscimo em qualidade de vida após realização de transplante também considerou publicação internacional, com pacientes do Reino Unido.

Os custos incluídos no modelo consideraram o valor de reembolso para internações hospitalares e tratamento ambulatorial, por faixa etária. Assumiu-se que os custos seriam diferentes de acordo com a capacidade respiratória. Assim, 100% do valor médio de reembolso foi atribuído a pacientes com %VEF1 entre 40% e 69%, 110% do valor médio para pacientes com %VEF1 menor que 40%, e 90% do valor médio para pacientes com %VEF1 acima de 70%. Também foram incluídos custos de monitoramento do medicamento, transplante pulmonar e acompanhamento, e tratamento de eventos adversos.

Para o custo do tratamento, o demandante considerou o preço proposto para incorporação do medicamento ivacaftor (R\$ 67.863,80 por embalagem com 56 comprimidos) e a necessidade de 13 embalagens ao ano por paciente, resultando em custo anual de R\$ 882.229,40 por paciente. O demandante considerou, entretanto, que após a expiração da patente do medicamento (12 anos) haveria a oferta de medicamentos genéricos, com redução anual do preço de 60% após o vencimento da patente.

Como resultado, o modelo apresentado pelo demandante estimou uma sobrevida prevista média para os pacientes em uso do ivacaftor de 53,79 anos, versus 36,47 anos para pacientes com tratamento padrão. Considerando o acompanhamento por toda a vida, em valores descontados, o tratamento com ivacaftor ofereceria 3,54 anos de vida salvos a mais que o tratamento padrão e 3,57 anos de vida ajustados pela qualidade a mais que o tratamento padrão. Em relação aos custos, o custo do medicamento e seu monitoramento representaram R\$ 7.087.647 a mais que o custo apenas com tratamento padrão. Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental encontrada pelo demandante foi de R\$ 2.002.160,16/Ano de vida e R\$ 1.985.335,29/QALY.

Em relação às incertezas, o demandante apresentou análise de cenários e análise de sensibilidade probabilística. Na análise de cenários, foram investigadas alterações na taxa de desconto e incluindo como população os pacientes elegíveis para outro medicamento (Orkambi®). As análises de cenário não foram consideradas relevantes para este pedido

de incorporação. A análise de sensibilidade probabilística altera vários parâmetros do modelo simultaneamente, com base em distribuições de frequência de probabilidades, por meio de simulações de Monte Carlo. Os parâmetros investigados na análise de sensibilidade probabilística foram o efeito do tratamento na %VEF1, escore z de peso para idade, taxa de exacerbações pulmonares, coeficientes da equação de utilidades e custos de acompanhamento e tratamento. Como resultado da análise de sensibilidade probabilística, a razão de custo-efetividade média obtida foi de R\$ 2.004.848/QALY. De acordo com a curva de aceitabilidade, ivacaftor teria 50% de probabilidade de ser considerado custo-efetivo apenas com limiares de disposição a pagar acima de R\$ 2 milhões por QALY.

As principais incertezas que podem ser apontadas na avaliação econômica apresentada pelo demandante são:

- 1) Premissa de manutenção dos benefícios do tratamento por período superior ao investigado nos estudos disponíveis;
- 2) Critérios de elegibilidade e probabilidade de realização de transplante pulmonar;
- 3) Probabilidades anuais de óbito após transplante pulmonar;
- 4) Incidência de diabetes relacionada a FC;
- 5) Valores de utilidade para FC, considerando diferentes %VEF1 e episódios de exacerbações pulmonares, considerando as preferências da população brasileira;
- 6) Valores de utilidade após transplante pulmonar;
- 7) Custo do tratamento, em especial quanto à premissa de oferta de medicamento genérico após expiração da patente e redução anual de 60% do preço.

Essas incertezas e, em especial a premissa de redução substancial do preço do medicamento após expiração da patente, podem representar importante impacto no resultado da avaliação econômica. Os resultados apresentados não seriam considerados custo-efetivos sob qualquer disposição a pagar aventada para o contexto brasileiro. Ainda assim, considerando as incertezas apontadas, esse valor pode ser substancialmente maior que o esperado.

Essas incertezas não puderam ser simuladas por meio do modelo fornecido pelo mandante e, portanto, sugere-se que sejam apresentadas análises de cenário ou de sensibilidade adicionais, considerando os pontos apresentados.

Impacto orçamentário

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário para estimar os recursos financeiros necessários para a implementação do ivacaftor no cuidado a pacientes com FC acima de 6 anos, que apresentam mutações *gating* no gene *CFTR* na perspectiva do SUS. Foram incluídos apenas os custos diretos relacionados ao medicamento e tratamento padrão, por horizonte temporal de 5 anos.

Para a estimativa da população-alvo, o demandante considerou a perspectiva epidemiológica, em que inicialmente estima-se o total de casos esperados, a partir da incidência e da expectativa de vida dos pacientes. A partir da prevalência estimada para o primeiro ano, aplicou-se a incidência anual de 1,19% e subtraiu-se a mortalidade (1,56% da prevalência). Dessa forma, estimou-se a prevalência da FC entre 13.028 pacientes em 2016 e 13.948 em 2023.

O demandante também utilizou o acesso a diagnóstico, genotipagem e tratamento, e a restrição para o genótipo elegível e idade acima de 6 anos. O demandante apontou que em 2018, 32% dos pacientes com FC estavam em tratamento ativo no SUS, de acordo com o DATASUS. Para os anos seguintes, aplicou-se taxa de crescimento anual de 6,47%, que, segundo o demandante, representa o crescimento no conjunto de pacientes incluídos no DATASUS. Assim, a projeção de acesso variou entre 34% em 2019 até 42% em 2023. Para o acesso específico à genotipagem, estimou-se entre 80% e 88% no mesmo período. Dos pacientes com genotipagem conduzida, o demandante indicou que 3% teriam mutações *gating*, elegíveis para o tratamento com ivacaftor, de acordo com o REBRAFC. Para a restrição por faixa etária, o demandante considerou a proporção da população geral, entre 76% e 78%. A absorção da tecnologia foi estimada entre 54% e 70%. A projeção da população, na perspectiva epidemiológica, está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7. Estimativa da população com fibrose cística elegível para o tratamento com ivacaftor, sob a perspectiva epidemiológica, entre 2019 e 2023, elaborada pelo demandante. Elaboração própria a partir de Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA (2019) (8).

	2019	2020	2021	2022	2023
Nascidos vivos	2.886.749	2.854.969	2.856.260	2.811.334	2.785.986
% Incidência	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%
Casos novos	344	340	340	335	332
Óbitos	208	210	212	214	216
Prevalência	13.455	13.585	13.713	13.833	13.949
Acesso da FC ao SUS	34%	36%	38%	40%	42%
	4.575	4.891	5.211	5.533	5.859
Genotipagem	80%	80%	83%	86%	88%
	3.660	3.912	4.325	4.759	5.155
Mutação <i>gating</i>	3%	3%	3%	3%	3%
	110	117	130	143	155
Idade >6 anos	76%	77%	76%	77%	78%
	83	90	99	110	121
Absorção da tecnologia	54%	58%	62%	68%	70%
	45	52	61	75	84
Custo por paciente	R\$ 882.229,40				
Impacto orçamentário	R\$39.752.751,56	R\$46.245.531,27	R\$53.938.029,84	R\$65.945.836,26	R\$74.501.661,33

Com a posologia de 150mg de ivacaftor a cada 12 horas, a apresentação de embalagem contendo 56 comprimidos dura 28 dias. Assim, seriam necessárias 13 embalagens por paciente ao ano. Ao custo proposto de R\$ 67.863,80 por embalagem, o custo anual do tratamento com ivacaftor seria de R\$ 882.229,40. Considerando a estimativa populacional apresentada pelo demandante, o impacto orçamentário com a incorporação do ivacaftor seria entre R\$ 39,7 milhões para atender 45 pacientes no primeiro ano de incorporação e R\$ 74,5 milhões para atender 84 pacientes no quinto ano após a incorporação. O impacto orçamentário acumulado nos 5 anos estimado pelo demandante foi de **R\$ 280.383.810,26**.

Aponta-se a seguir uma estimativa alternativa, a partir de uma perspectiva de demanda aferida. O acompanhamento sistemático por 9 anos pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) chegou à identificação de 5.128 pacientes com FB em 2017. Desses, 80% tiveram acesso a genotipagem (n = 4.102), dos quais a frequência das mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, somaram 0,86% dos

alelos, o que representa entre 18 pacientes homocigotos ou 36 pacientes heterocigotos. Além disso, as mutações G1349D, G178R, G551S, S1255P não foram identificadas pelo GBEFC (6). Se aplicarmos a proporção de pacientes com idade superior a 5 anos (80%), seriam entre 14 e 28 pacientes. Com absorção da tecnologia de 70%, seriam entre 10 e 20 pacientes com acesso ao medicamento ivacaftor. Assim, evidencia-se que a estimativa apresentada pelo demandante está potencialmente superestimada.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A agência canadense de ATS, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) conduziu análise do ivacaftor para a mesma indicação proposta para a incorporação no SUS. A recomendação emitida em dezembro de 2014 foi favorável à incorporação do ivacaftor, desde que fosse apresentada redução substancial do preço inicialmente oferecido. A agência considerou que ivacaftor apresentou superioridade sobre placebo em desfechos de função pulmonar, qualidade de vida, estado nutricional e concentração de cloro no suor. Entretanto, ao custo de tratamento de \$306,600 por ano (cerca de R\$ 690.861,78, a uma taxa de câmbio de R\$ 2,25 de dezembro/2014) e \$850,932 por QALY (R\$ 1.917.405,07/QALY), a agência considerou que o medicamento não seria custo-efetivo para o sistema de saúde canadense no preço ofertado(41). Na Austrália, o ivacaftor também conseguiu recomendação favorável do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), a partir da análise dos mesmos estudos, mediante redução de preço ou acordo com compartilhamento de risco(42).

A *Scottish Medicines Consortium* (SMC), agência escocesa de ATS, recomendou a não incorporação do ivacaftor para pacientes com FC com mutação G551D em 2013. A agência considerou que apesar da superioridade comparada ao placebo em relação à função respiratória, avaliada em dois ECR, o custo de tratamento oferecido pela empresa não foi considerado adequado diante dos benefícios clínicos apresentados. Além disso, foi considerado que a avaliação econômica apresentada pela empresa não foi robusta o suficiente. O custo anual do tratamento com ivacaftor foi de £ 182,000 (cerca de R\$ 545.545, a uma taxa de câmbio de R\$ 2,99 de fevereiro/2013)(43). Não foi identificada recomendação do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sobre a utilização do ivacaftor em pacientes com FC para o sistema de saúde da Inglaterra.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com fibrose cística com uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Utilizaram-se os termos “*cystic fibrosis*”, “*fibrocystic disease*” e “*mucoviscidosis*”.

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

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

Assim, no horizonte considerado nessa análise foi detectado um medicamento potencial para a primeira linha de tratamento de pacientes com fibrose cística com alguma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R (Quadro 5).

Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com fibrose cística homocigótica com alguma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação
GLPG1837 (mutações G551D; S1251N)	Potenciador de <i>CFTR</i>	Oral (≥ 18 anos)	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

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

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.
Potenciador – Pode aumentar a probabilidade de canal aberto ("channel-open probability") de *CFTR* de superfície celular (44).

O GLPG1837 é um potenciador de *CFTR* que está sendo desenvolvido para administração por via oral. Seu mecanismo de ação estaria relacionado ao aumento da probabilidade de canal de *CFTR* aberto na superfície celular^[OBJ. OBJ.]. Foram localizados estudos clínicos de fase 2 que incluíram pacientes com as mutações G551D e S1251N. Caso o desenvolvimento do medicamento prospere e ele seja registrado, poderá ser uma opção de tratamento para esse grupo de pacientes

10. IMPLEMENTAÇÃO

Em caso de incorporação do medicamento ivacaftor para a indicação solicitada, será necessária elaboração de PCDT específico ou de atenção integral à FC, contemplando os PCDT existentes sobre manifestações pulmonares e insuficiência pancreática. O PCDT deverá prever a realização de teste genético para a identificação de uma das mutações para as quais o medicamento está indicado. Deverão ser explicitados, ainda, os critérios de interrupção do tratamento e a previsão de acompanhamento em centro de referência.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do ivacaftor para tratamento de pacientes com fibrose cística com idade superior a 6 anos e mutação G551D no gene *CFTR* é baseada em ensaios clínicos randomizados, com acompanhamento por 48 semanas e inclusão de 213 pacientes.

Para pacientes com idade superior a 12 anos, o nível de evidência dos desfechos de eficácia é de alta qualidade, com grau de recomendação forte a favor da incorporação do medicamento, apresentando benefícios em desfechos de qualidade de vida, capacidade respiratória, diminuição de exacerbações pulmonares, ganho de peso e redução de cloreto no suor. Para pacientes com idade entre 6 e 11 anos, o nível de evidência de eficácia é de qualidade baixa a moderada, com grau de recomendação fraco a favor da incorporação, apresentando benefícios em desfechos de capacidade

respiratória, ganho de peso e redução de cloreto no suor. Em relação à segurança, o nível de evidência é baixo, com grau de recomendação fraco a favor da incorporação, por apresentar redução de eventos adversos graves. Não foram identificados estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade e que tenham incluído pacientes com as demais mutações propostas para incorporação.

Com o preço proposto para incorporação (R\$67.863,80 por embalagem com 56 comprimidos), o custo anual do tratamento por paciente seria de R\$882.229,40. O demandante estimou que o tratamento com ivacaftor proporcionaria 3,54 anos de vida a mais que o tratamento padrão, ou 3,57 anos de vida ajustados pela qualidade a mais. O custo incremental do tratamento com ivacaftor ao longo de toda a vida foi estimado em R\$7.087.647 a mais que o custo do tratamento padrão, resultando em uma RCEI de R\$2.002.160,16/Ano de vida e R\$1.985.335,29/QALY. Entretanto, foram identificadas importantes limitações clínicas e econômicas no modelo apresentado pelo demandante, com potencial de aumentar substancialmente a RCEI apresentada. O demandante estimou que entre 45 e 84 pacientes seriam elegíveis e teriam acesso ao medicamento por ano, com impacto orçamentário ao SUS estimado entre R\$39.752.751 no primeiro ano a R\$74.501.661 no 5º ano, e R\$280.383.810 acumulados em 5 anos.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 09 de julho de 2020, em sua 88ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a não incorporação do ivacaftor para tratamento da fibrose cística em pacientes com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Além do custo elevado do medicamento (valor ofertado pela empresa para incorporação ao SUS maior do que o das compras públicas), acarretando razão de custo-efetividade alta considerou-se, também, que o medicamento atenderia uma população específica, aqueles com mutações no gene G551D, com benefício maior em pacientes acima de 12 anos, e a necessidade de um exame de genotipagem específico. Foi ressaltado ainda o curto tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos (48 semanas), com medidas de desfechos intermediários.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. REFERÊNCIAS

1. Unidos pela Vida. Instituto Brasileiro de atenção à Fibrose Cística. Entendendo melhor a Fibrose Cística [Internet]. O que é FC? 2016. Available at: <https://unidospelavida.org.br/entendendo-melhor-a-fibrose-cistica/>
2. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. O que é fibrose cística [Internet]. Fibrose Cística. 2016. Available at: <http://portalgbefc.org.br/o-que-e-fibrose-cistica/>
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;1–13.
4. Athanzio RA, Vicente L, Ferreira R, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol* 2017;43(3):219-245. 2017;43(3):219–45.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática. Portaria Conjunta nº 8, de 15 de agosto de 2017. 2017.
6. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. 2017.
7. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Kalydeco. Comprimidos revestidos 150 mg. Bula profissional. 2019.
8. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Dossiê para avaliação da tecnologia da saúde. Parecer técnico-científico: Kalydeco® (ivacaftor) no tratamento de pacientes com fibrose cística com mutação no gene CFTR. São Paulo; 2019.
9. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM. Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D- CFTR Mutation. *N Engl J Med*. 2010;363(21):1991–2003.
10. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;73:731–40.
11. Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. *Pediatr* 2017;139(2):e20162522. 2017;139(2).
12. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation Bonnie. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663–72.
13. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor : Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2019;
14. Flume PA, Wainwright CE, Tullis DE, Rodriguez S, Niknian M, Higgins M, et al. Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D - CFTR mutation treated with ivacaftor ☆. *J Cyst Fibros*. 2017;
15. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS, et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D -CFTR mutation and preserved spirometry : a randomised controlled trial. *Lancet Respir*. 2013;1:630–8.
16. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(2):209–16.
17. Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, Rodriguez S, Munck A, Ahrens R, et al. Efficacy Response in CF Patients Treated With Ivacaftor : Post-Hoc Analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(March):447–55.
18. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS. 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;187(11):1219–25.
19. Ronan NJ, Bch MB, Einarsson GG, Twomey M, Mooney D, Mullane D, et al. CORK study in CF: Sustained improvements in ultra-low dose chest CT scores post CFTR modulation with ivacaftor. *Chest*. 2017;
20. Mckone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese 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;2:902–10.
21. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:175–84.
 22. Boeck K De, 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*. 2014;13(6):674–80.
 23. Heltshe SL, Mayer-hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW. *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis Patients With G551D-CFTR Treated With Ivacaftor. *Clin Infect Dis*. 2015;60:703–12.
 24. Quittner A, Suthoff E, Rendas-baum R, Bayliss MS, Sermet-gaudelus I, Castiglione B. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(93):1–9.
 25. Glenn M, Connor O, Seegmiller A. The effects of ivacaftor on CF fatty acid metabolism: An analysis from the GOAL study. *J Cyst Fibros*. 2016;
 26. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci*. 2015;
 27. McCormick J, Cho D, Lampkin B, Richman J. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;00(0):1–6.
 28. Peleg AY, Choo J, Langan K, Edgeworth D, Keating D, Wilson J, et al. Antibiotic exposure and interpersonal variance mask the effect of ivacaftor on respiratory microbiota composition. *J Cyst Fibros*. 2017;1–7.
 29. Dryden C, Wilkinson J, Young D, Brooker RJ. The impact of 12 months treatment with ivacaftor on Scottish paediatric patients with cystic fibrosis with the G551D mutation: a review. *Arch Dis Child*. 2016;0:1–3.
 30. Edgeworth D, Keating D, Ellis M. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-Cystic Fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomised, cross-over study with ivacaftor treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(15):2037–45.
 31. Grasemann H, Gonska T, Avolio J, Klingel M. Effect of ivacaftor therapy on exhaled nitric oxide in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(6):727–32.
 32. Hebestreit H, Sauer-heilborn A, Fischer R, Käding M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):599–603.
 33. M S, A K, S P, IP S, KW S. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:124.
 34. Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(2):151–6.
 35. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Barbara C, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345–52.
 36. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in Cystic Fibrosis: A Review. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):676–83.
 37. Corey M, Mclaughlin FJ, Williams M, Levkon H. A COMPARISON OF SURVIVAL, GROWTH, AND PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN BOSTON AND TORONTO. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):583–91.
 38. Espel JC, Palac HL, Bharat A, Cullina J, Prickett M, Sala M, et al. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cystic fibrosis varies by individual genotype. *J Cyst Fibros*. 2018;17(1):34–42.
 39. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde.; 2014. 132 p.
 40. ADLER AI, SHINE BSF, CHAMNAN P, HAWORTH CS, BILTON D. Genetic Determinants and Epidemiology of Cystic

Fibrosis – Related Diabetes Results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1789–1794.

41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDR Clinical Review Report for Kalydeco CF. 2015.
42. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – IVACAFTOR Tablet; 150 mg; Kalydeco®. 2014.
43. Scottish Medicines Consortium. SMC n° 827/12. Ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco®). 2013.
44. van Koningsbruggen-Rietschel S, Conrath K, Fischer R, Sutharsan S, Kempa A, Gleiber W, et al. GLPG2737 in lumacaftor/ivacaftor-treated CF subjects homozygous for the F508del mutation: A randomized phase 2A trial (PELICAN). *Journal of Cystic Fibrosis*. março de 2020;19(2):292–8.

ANEXOS

ANEXO 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizadas pelo demandante.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para RS + ECR	Filtro Observacional	Filtro para estudos econômicos
PUBMED	("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocystic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocystic Disease" OR "Pancreas Fibrocystic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas")	("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4 dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" "3 quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "VX-770" OR "Kalydeco")	(search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))	("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR "Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística")	("ivacaftor" OR "Kalydeco")	-	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da

Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Econômico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	(Cystic Fibrosis)	(ivacaftor OR Kalydeco)	-	-	-
BIBLIOTECA COCHRANE	("Cystic Fibrosis")	("ivacaftor" OR "Kalydeco")	-	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Estratégias de busca

PUBMED

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS + ECR)

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocyctic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocyctic Disease" OR "Pancreas Fibrocyctic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas") AND ("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "VX-770" OR "Kalydeco")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))

Resultado: 281 títulos

- ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (ESTUDOS OBSERVACIONAIS)

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocyctic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocyctic Disease" OR "Pancreas Fibrocyctic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas") AND ("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "VX-770" OR "Kalydeco")) AND ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR "Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12")

Resultado: 73 títulos

- ESTRATÉGIA 3 - BUSCA ECONÔMICA

((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "Pancreatic Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pancreatic" OR "Fibrocyctic Disease of Pancreas" OR "Pancreas Fibrocyctic Disease" OR "Pancreas Fibrocyctic Diseases" OR "Cystic Fibrosis of Pancreas")) AND ("ivacaftor" [Supplementary Concept] OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "VX-770" OR "Kalydeco")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 45 títulos

LILACS

•ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("ivacaftor" OR "Kalydeco")

Resultado: 3 títulos

• ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("ivacaftor" OR "Kalydeco") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Farmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 1 título

CRD

•ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("ivacaftor" OR "Kalydeco")

Resultados: 12 títulos

COCHRANE

•ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Cystic Fibrosis" OR "Fibrosis Quística" OR "Fibrose Cística") AND ("ivacaftor" OR "Kalydeco")

Resultados: 4 revisões completas

ANEXO 2: Características dos estudos incluídos.

Identificação	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo de acompanhamento	Desfechos
Estudo STRIVE Ramsey (2011)	ECR, duplo cego, controlado por placebo.	Pacientes com idade ≥ 12 anos; mutação G551D ≥ 1 alelo; VEF1 40-90% N=161, dos quais, 145 (90%) completaram 48 semanas de acompanhamento.	Ivacaftor 150mg, via oral, a cada 12h N=83	Placebo N=78	48 semanas	Diferença absoluta da %VEF1; tempo até primeira exacerbação pulmonar; quantidade e duração das exacerbações pulmonares; tempo de hospitalização durante as exacerbações pulmonares; necessidade de antibioticoterapia; sintomas respiratórios reportados pelos pacientes (CFQ-R); diferença de peso; teste do suor; e segurança.
Estudo ENVISION Davies (2013)	ECR, duplo cego, controlado por placebo. Não foi utilizado teste estatístico para o cálculo de amostra.	Pacientes com idade entre 6 e 11 anos; mutação G551D ≥ 1 alelo; VEF1 40-105%; peso ≥ 15 kg N=52, dos quais 48 (92%) completaram 48 semanas de acompanhamento.	Ivacaftor 150mg, via oral, a cada 12h N=26	Placebo N=26	48 semanas	Diferença absoluta da %VEF1; sintomas respiratórios reportados pelos pacientes (CFQ-R); diferença de peso; teste do suor.

