

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Avaliação farmacoeconómica em diversas  
autoridades de ATS**

**O caso de estudo do Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)**

**Alice Vieira Ramos**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2020**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Avaliação farmacoeconómica em diversas  
autoridades de ATS**  
**O caso de estudo do Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)**

**Alice Vieira Ramos**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professor Associado Helder Dias Mota Filipe**

**2020**

# Resumo

O debate sobre a introdução, a utilização e o investimento em tecnologias de saúde inovadoras repete-se em todos os sistemas de saúde.

As tecnologias que se apresentam como inovadoras também se caracterizam como complexas e caras, o que associado ao contexto epidemiológico e clínico de cada sistema justifica o debate intensivo e pouco consensual em torno desta questão.

Cada sistema de saúde, procura obter de forma sistemática, transparente, imparcial e robusta, informação relacionada com o uso de uma tecnologia em saúde na sua contextualização epidemiológica, clínica e económica, ora com produção própria de relatórios de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) ora com a análise de relatórios submetidos pelos titulares das tecnologias.

Inconsistências metodológicas nos processos de ATS entre as várias agências avaliadoras levam à descredibilização do conceito e à incerteza por parte dos decisores finais.

O objetivo deste trabalho é realizar uma análise crítica de vários relatórios de avaliação farmacoeconómica produzidos por diferentes agências de ATS europeias, de forma a inferir a uniformidade deste processo e a equidade no acesso a tecnologias de saúde por parte da população europeia. Em particular, pretende-se identificar as principais causas de disparidade neste processo e, até que ponto, as mesmas impactam o resultado final da avaliação e levam a constrangimentos e discrepâncias no acesso da população às melhores alternativas terapêuticas disponíveis.

**Palavras-chave:** Fibrose Quística, Doenças Raras, Avaliação de Tecnologias de Saúde, Custo-efetividade.

# Abstract

The debate on the introduction, use and investment in innovative health technologies is repeated in all health systems.

The technologies that present themselves as innovative are also characterized as complex and expensive which, associated with the epidemiological and clinical context of each system, leads to an intensive and non-consensual debate on this issue.

Each health system aims for systematical, transparent, impartial and robust, information related to the use of health technologies in its epidemiological, clinical and economic context, sometimes using health technology assessment reports of their own and other times with analysis evidence submitted by others.

Methodological inconsistencies between HTA processes from different evaluating agencies lead to the discrediting of the concept and uncertainty on the part of the final decision makers.

The objective of this work is to carry out a critical analysis of several pharmacoeconomic evaluation reports obtained by different European HTA agencies, in order to conclude on the uniformity of this process and on equity in European access to health technologies. In particular, it is intended to identify the main causes of disparity in this process and, to what extent, they impact the outcome of the assessment and lead to constraints and discrepancies in the population's access to the best available therapeutic alternatives.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, Rare Diseases, Health Technology Assessment, Cost-effectiveness

## Agradecimentos

Passados seis anos desde que entrei na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa é com um sentimento de orgulho e nostalgia que concluo esta etapa da minha vida sem antes, claro, agradecer a quem de direito o merece.

Aos meus pais, que vivem todas as minhas batalhas, que sentem todas as minhas vitórias e que sofrem todas as minhas dores como das deles se tratassem, aos meus tios que são pais, à minha irmã e aos meus avós, palavras não chegam pelo apoio incondicional que me fez chegar até onde estou. Graças a vocês, posso não ter tudo, mas nunca senti que me faltasse nada.

Aos amigos que a FFUL me trouxe e que, não são de sempre, mas que são para sempre, esta jornada não teria sido metade da aventura sem vocês a meu lado.

À LisbonPH, obrigada pela experiência de uma vida, pela aprendizagem constante que, de nenhuma outra forma teria sido tão boa e pelas pessoas que vou levar para a vida.

Um agradecimento também ao meu orientador, Professor Doutor Helder Mota-Filipe, pela disponibilidade, atenção e confiança que depositou em mim.

## Lista de Abreviaturas

AETSA	Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIM	Autorização de introdução no Mercado
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATS	Avaliação de tecnologias de Saúde
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CEA	Análise de custo-efetividade
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulato
CUA	Análise de custo-utilidade
DRs	Doenças Raras
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EU	União Europeia
EUnetHTA	Health Technology Assessment Network
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FEV <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado em 1 segundo
FIMEA	Finnish Medicines Agency
FQ	Fibrose Quística
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
HAS	Haute Autorité de Santé
HIQA	Health Information and Quality Authority
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IMC	Índice de massa corporal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
IVA	Ivacaftor

KCE	Belgian Health Care Knowledge Center
LUM	Lumacaftpr
LUM/IVA	Lumacaftor/Ivacaftor
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NoMA	Norwegian Medicines Agency,
NORD	National Organization for Rare Disorders
ppFEV <sub>1</sub>	percentagem de volume expiratório forçado em 1 segundo
QALY	Quality Adjusted Life Yars
RCT	Randomized controlled trial
SBU	Swedish Agency For Health Technology Assessment And Assessment of Social Services
SMC	Scottish Medicines Consortium

# Índice:

<b>1. Objetivo e metodologia .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Enquadramento.....</b>	<b>12</b>
2.1. Avaliação de tecnologias da Saúde .....	12
2.2. Pertinência da Avaliação Económica .....	14
2.3. Impacto da avaliação farmacoeconómica: oportunidades e desafios.....	16
2.4. As doenças raras e a ATS de medicamentos órfãos.....	17
<b>3. Fibrose Quística.....</b>	<b>19</b>
3.1 Fisiopatologia.....	20
3.2 Caraterização epidemiológica e impacto económico .....	21
3.3 Farmacoterapia .....	22
<b>4. Estudo comparativo de relatórios de avaliação económica do Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) .....</b>	<b>24</b>
4.1. Resultados de eficácia e segurança clínica.....	24
4.2. Resultados da avaliação económica por parte do SMC, HAS, NICE e NCPE .....	26
4.2.1. Escócia (SMC) .....	26
4.2.2. França (HAS) .....	30
4.2.3. Inglaterra (NICE) .....	34
4.2.4. Irlanda (NCPE).....	37
<b>5. Discussão dos resultados.....</b>	<b>39</b>
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>41</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>43</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>48</b>
A.1. Tabela-resumo das principais caraterísticas dos relatórios de avaliação económica do Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).....	48

## **Índice de Figuras:**

<b>Figura 2.1</b> Componentes da avaliação económica .....	15
<b>Figura 2.2</b> Desafios na investigação e avaliação de tratamentos para doenças raras .....	18
<b>Figura 3.1</b> Classificação das mutações a nível da CTFR e o seu impacto na proteína.....	21

## Índice de Tabelas:

<b>Tabela 2.1</b> O impacto da avaliação de tecnologias de saúde nos diferentes stakeholders.....	12
<b>Tabela 3.1</b> Segurança e eficácia do lumacaftor/ivacaftor nos ensaios clínicos de fase 3 publicados .....	23
<b>Tabela 4.1</b> ICER por QALY dependendo da idade de início de tratamento (adaptado da referência.....	33

# 1. Objetivo e metodologia

O objetivo deste trabalho foi comparar os procedimentos de avaliação económica realizados por diferentes agências de ATS na Europa e tirar ilações sobre a coerência dos mesmos e o impacto que eventuais discrepâncias na avaliação podem ter em termos do acesso da população às novas tecnologias, tendo o fármaco Orkambi, que tem como substâncias ativas, a combinação lumacaftor/ivacaftor, como caso de estudo.

Posto isto, foram pesquisados relatórios de avaliação económica nas bases de dados das agências responsáveis por este processo nos seguintes países: Alemanha – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG (<https://www.iqwig.de/>), Áustria – Gesundheit Österreich GmbH, GÖG (<http://ATS-guide.biogg.at/>), Bélgica – Belgian Health Care Knowledge Center, KCE (<https://kce.fgov.be/>), Croácia – Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi (<http://www.aaz.hr/en/about-us>), Escócia – Scottish Medicines Consortium, SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/>), Espanha – Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AETSA (<https://www.aetsa.org/>), Finlândia – Finnish Medicines Agency, FIMEA (<https://www.fimea.fi/web/en>), França – Haute Autorité de Santé, HAS (<https://www.has-sante.fr/>), Holanda – Care Institute Netherlands, Zorginstituut Nederland (<https://www.zorginstituutnederland.nl/>), Inglaterra – National Institute for Health and Care Excellence, NICE (<https://www.nice.org.uk/>), Irlanda – Health Information and Quality Authority, HIQA (<https://www.hiqa.ie/>), Itália – Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA (<https://www.aifa.gov.it/>), Noruega – Norwegian Medicines Agency, NoMA (<https://legemiddelverket.no/english>), País de Gales – All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG (<https://awmsg.nhs.wales/>), Polónia – Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTMIT (<https://www2.aotm.gov.pl/ATS/>), Portugal – Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (<https://www.infarmed.pt/>) e Suécia – Swedish Agency For Health Technology Assessment And Assessment Of Social Services, SBU (<https://www.sbu.se/en/>).

A pesquisa foi realizada através dos termos: “orkambi”, “lumacaftor” e “ivacaftor” e foram recolhidos sete relatórios, correspondentes às autoridades da Alemanha, Escócia, França, Holanda, Inglaterra, Irlanda e Polónia que cumpriam com os seguintes requisitos: relatórios de avaliação económica disponíveis na íntegra e referentes ao fármaco “Orkambi” da Vertex Pharmaceuticals.

O relatório produzido pela Haute Autorité de Santé, HAS, apenas foi conseguido no seu idioma de origem, em francês, pelo que foi utilizada a ferramenta Google tradutor para traduzir o mesmo para inglês e permitir a sua comparação com os demais relatórios dispostos neste trabalho.

Seguidamente, foi feita uma descrição comparativa dos relatórios, com foco nos tópicos: fármaco e dosagem em avaliação, tipo de análise económica, horizonte temporal da análise, perspectiva da análise, população em análise, fonte dos dados de segurança e eficácia, tipo de avaliação económica, resultado da avaliação económica e recomendação final da avaliação. Por fim, retiraram-se conclusões sobre as diferenças metodológicas nas abordagens das diversas agências e no impacto das mesmas sobre a recomendação final.

As orientações de ATS dos países em estudo foram obtidas através dos websites das respetivas agências.

Foram também consultadas plataformas que reúnem literatura científica sobre as mais variadas áreas, para os capítulos respeitantes ao enquadramento deste trabalho, entre as quais o Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) e o Sciencedirect ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)). A pesquisa foi realizada recorrendo, maioritariamente, aos seguintes termos “orkambi”, “lumacaftor”, “ivacaftor”, “cystic fibrosis”, “cost-effectiveness” e “health technology assessment”. Todos os artigos encontrados publicados antes de 2005 foram excluídos da revisão. A pesquisa foi iniciada em março de 2020 e finalizou-se a agosto de 2020.

## 2. Enquadramento

### 2.1. Avaliação de tecnologias da Saúde

Os sistemas de saúde deparam-se com um paradigma relacionado com a escassez de recursos e de investimento em saúde contrastante com uma crescente demanda por parte da população de mais e melhores cuidados (1) (2). É neste contexto de recursos limitados *versus* necessidades ilimitadas, que surge a necessidade de recorrer a métodos que nos permitam determinar a melhor forma de alocar os mesmos, de modo a estabelecer prioridades e tomar decisões que resultem nos maiores ganhos em saúde por unidade monetária (3). O acesso dos cidadãos às alternativas terapêuticas com melhor perfil de custo-efetividade é do interesse quer do cidadão, quer da sociedade.

**Tabela 2.1 - O impacto da avaliação de tecnologias de saúde nos diferentes stakeholders (adaptado da referência (4))**

<i>Stakeholder</i>	<b>Impacto</b>	<b>Resultado</b>
<i>Doentes</i>	Alocar os recursos aos serviços que resultam nos maiores benefícios	Distribuição da despesa
	Velocidade no acesso às tecnologias	Impacto da ATS no tempo de chegada ao mercado
	Disponibilidade de tecnologias de valor acrescentado	Difusão das tecnologias entre a população
<i>Profissionais de saúde</i>	Informação sobre as melhores práticas clínicas	Consciencialização aquando da alteração nas melhores práticas clínicas
	Afetam os padrões clínicos	Adoção de alterações às práticas clínicas comuns, reduz discrepâncias no tratamento dos doentes

<i>Contribuintes</i>	Eficiência do sistema de saúde	Redução de custos através da identificação de tecnologias inferiores ou redundantes
	Fonte de custo direto	Custo da ATS
<i>Indústria farmacêutica</i>	Afeta o retorno dos medicamentos inovadores	Alocação de recursos a produtos e velocidade da avaliação
	Previsibilidade nas decisões sobre lançamentos futuros	Consistência entre a ATS e as decisões de financiamento

A avaliação de tecnologias de saúde (ATS), como ferramenta de apoio à decisão na alocação de recursos, tem vindo a ganhar relevância de forma contínua, no processo de avaliação de novos fármacos. A ATS envolve a avaliação sistemática da evidência científica relacionadas com os efeitos, riscos e custos de diferentes intervenções (2). Isto aplica-se a todas as intervenções, quer envolvam prevenção, diagnóstico, tratamento ou cuidados (5). Para além de avaliar a eficácia relativa aos riscos e benefícios para a saúde, a ATS confere uma visão alargada da tecnologia em questão, cobrindo ainda aspetos legais, sociais, organizacionais, económicos e éticos (6).

Em grande parte dos países do espaço europeu, a ATS é parte integrante do procedimento de decisão do preço e do financiamento, tendo uma influência direta no acesso às tecnologias (6).

Por outro lado, em grande parte dos países esta avaliação destina-se a estudar o valor terapêutico (valor terapêutico acrescentado) e o valor económico (custo-efetividade). Em alguns países, tal como em Portugal, é ainda estimado o impacto orçamental da tecnologia em estudo (6).

A existência de diversas tecnologias alternativas para a mesma indicação ou procedimento, torna mais difícil aos prestadores conhecer todas as consequências da sua escolha. A Avaliação de Tecnologias de Saúde, pode assim, através da explicitação dos seus custos e das suas consequências, influenciar as orientações de boa prática clínica introduzindo critérios de eficiência (3).

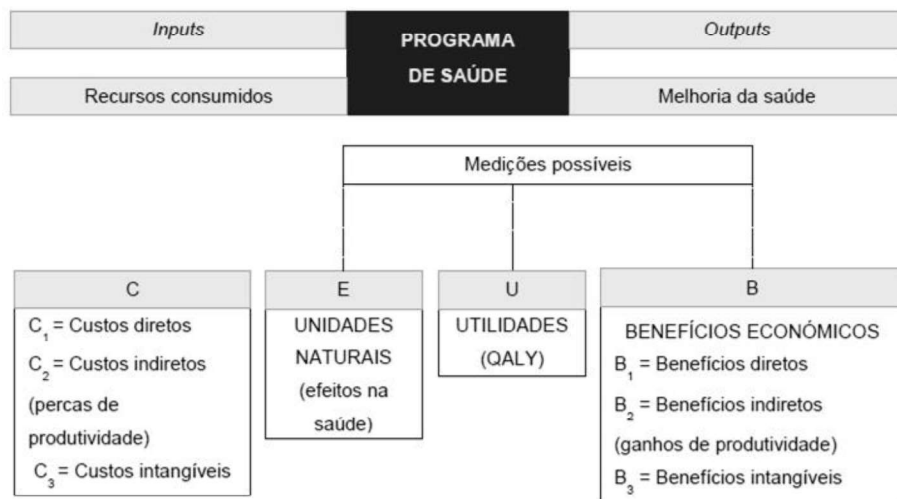
Apesar de existirem diferenças entre as estruturas de avaliação de tecnologias de saúde entre os vários países europeus, decorrentes de diferentes formas de organização administrativa dos estados membros e do contexto histórico da sua evolução, é de destacar a separação entre dois momentos essenciais do ciclo de vida das tecnologias – a autorização de introdução no mercado e a avaliação para efeitos de decisão de financiamento - e, por outro lado, a separação entre a avaliação científica independente das tecnologias de saúde e a decisão de financiamento baseada nessa avaliação (7).

Nos vários países do mundo, os estudos de avaliação económica, parte integrante do processo de ATS, que comparam os custos e os efeitos de duas ou mais alternativas de forma estruturada, são utilizados como ferramenta auxiliar ao processo de decisão sobre a introdução de novos produtos e tecnologias de saúde no mercado e, particularmente, sobre o seu financiamento pelos sistemas públicos (4).

De forma a tornar as avaliações económicas tão úteis quanto possível para os membros da EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment), é necessário explorar as semelhanças e diferenças entre os métodos de avaliação utilizados pelos vários parceiros. Além disso, ao identificar os pontos comuns nas orientações de cada país, é possível desenvolver uma moldura comum sobre a condução de avaliações económicas na Europa, de uma forma que torne esta prática o mais útil possível para todos os países envolvidos e um guia importante para os países que ainda não possuem uma diretriz. A identificação de discrepâncias pode também orientar as diferentes autoridades sobre a necessidade de revisão e otimização dos seus processos e realçar questões em que exista necessidade de uma análise mais aprofundada antes que uma recomendação europeia possa ser emitida (6).

## **2.2. Pertinência da Avaliação Económica**

Os estudos de avaliação económica comparam os custos das intervenções em saúde com as suas consequências, em termos de unidades de medida como: o aumento da esperança média de vida, a qualidade de vida e ainda os ganhos em saúde a nível de recursos. Existem diferentes formas de realizar avaliações económicas mas todas comparam os *inputs* de uma intervenção com os seus *outputs* (8).



**Figura 2.1 - Componentes da avaliação económica (retirado da referência (8))**

A farmacoeconomia é a área de estudo na qual a avaliação económica é aplicada especificamente às tecnologias de saúde. A farmacoeconomia tem como objetivo global o “apoio à tomada de decisão, identificando as intervenções farmacológicas que contribuem para maximizar o bem-estar relacionado com a saúde dos cidadãos, minimizando o custo de oportunidade num contexto de escassez de recursos”, sendo a sua função “identificar, medir e valorizar os custos e consequências das alternativas terapêuticas partindo do juízo de valor de que os recursos devem ser preferencialmente utilizados na produção de bens e serviços que geram maiores ganhos em saúde, em relação aos seus respetivos custos (...)”.

Os estudos fármaco-económicos são atualmente utilizados em dois contextos principais: “como apoio às decisões sobre prescrição de medicamentos, e como apoio à tomada de decisão por parte das entidades reguladoras” (3).

A avaliação económica é uma peça fundamental nos sistemas de saúde modernos, uma vez que permite a definição correta de prioridades entre as várias alternativas que demonstram efetividade clínica. A aplicação desta análise a políticas de saúde pública não é sinónimo de menor investimento, mas sim de uma utilização dos recursos tão eficiente quanto possível, de forma a maximizar os benefícios em saúde.

Nos últimos 30 anos, o número de estudos económicos publicados sobre intervenções de saúde aumentou, de uma média de 34 por ano no período de 1990 a 1999 para mais de 600 por ano no período de 2010 a 2017 (9). Avanços nos métodos de avaliação, junto com o desenvolvimento de ferramentas estatísticas e de modelagem levam a prever que esta tendência de crescimento se mantenha. Apesar do inequívoco aumento na publicação deste tipo de

estudos, a extensão da sua utilidade real na tomada de decisão ainda varia muito entre os países o que pode ter implicações importantes a nível do acesso das populações às tecnologias (10). Esta questão não é apenas de interesse académico, tendo também implicações importantes para a tomada de decisão e para o acesso a serviços de saúde (9) (11) (12).

### **2.3. Impacto da avaliação farmacoeconómica: oportunidades e desafios**

A atitude em relação ao uso da ATS na tomada de decisões em saúde varia amplamente entre os vários países. Alguns usam ATS extensivamente, outros quase nada. Alguns países têm agências independentes de ATS enquanto que outros adotam diferentes modelos institucionais. O processo de ATS em si, bem como os conceitos utilizados na avaliação são um fator de discrepância entre diferentes agências (13).

Muitos países já desenvolveram as suas próprias diretrizes metodológicas no que toca à ATS que, embora compartilhem uma base comum, podem diferir entre as jurisdições. Os tomadores de decisão em diferentes países podem, por exemplo, ter visões diferentes sobre o propósito de realizar avaliações económicas e o peso que estas têm a nível da decisão final. Os recursos e custos a considerar na avaliação, a forma de estimar os efeitos clínicos ou de saúde, os modelos económicos a utilizar ou como a utilização de recursos vai ser estimada são tudo fatores que variam consoante a abordagem por parte das diferentes agências. Estas diferenças podem ser explicadas por contextos políticos diferentes, pela organização do sistema de saúde ou por características específicas da população. No entanto, muitas destas discrepâncias devem-se à falta de consenso em questões estritamente metodológicas, para as quais não há razão clara para variações regionais.

Atualmente, não existem diretrizes metodológicas explícitas para avaliações económicas dentro da EUnetHTA. Portanto, cabe aos autores individuais da avaliação económica decidir quais as melhores abordagens (6).

Independentemente do tipo de sistema em vigor, todos os países enfrentam o mesmo desafio: equilibrar o acesso da população com a acessibilidade económica num contexto crescente de inovação tecnológica (14). Ou seja, os países estão focados na utilização dos seus recursos de saúde de forma eficiente e numa alocação justa, de acordo com as necessidades individuais de saúde (9).

## **2.4. As doenças raras e a ATS de medicamentos órfãos**

Uma revisão sistemática da terminologia associada às doenças raras (DR), concluiu que 58% das definições incluíam um limiar de prevalência médio de 40 casos por cada 100.000 pessoas (15). De acordo com a Organização Europeia para Doenças Raras (EURORDIS), existem mais de 6.000 DRs distintas, das quais aproximadamente 80% são de origem genética (16). Em média, cinco novas DRs são descritas na literatura médica, a cada semana (16). Não existe cura para a maioria das DRs e apenas algumas possuem tratamentos com eficácia comprovada. Consequentemente, os países em todo o mundo reconheceram a necessidade de promulgar leis e regulamentações que forneçam incentivos para o desenvolvimento de novas tecnologias para o tratamento de DRs (17). Avanços a nível do conhecimento da genética molecular, compreensão da fisiopatologia das doenças e os crescentes avanços tecnológicos levam a uma identificação cada vez mais aprimorada das DRs e de vias para melhorar o seu diagnóstico, prognóstico e tratamento (18) (19) (20). No entanto, o desenvolvimento de novas terapias focadas nas DRs enfrenta obstáculos significativos no que diz respeito à pesquisa e ATS (21).

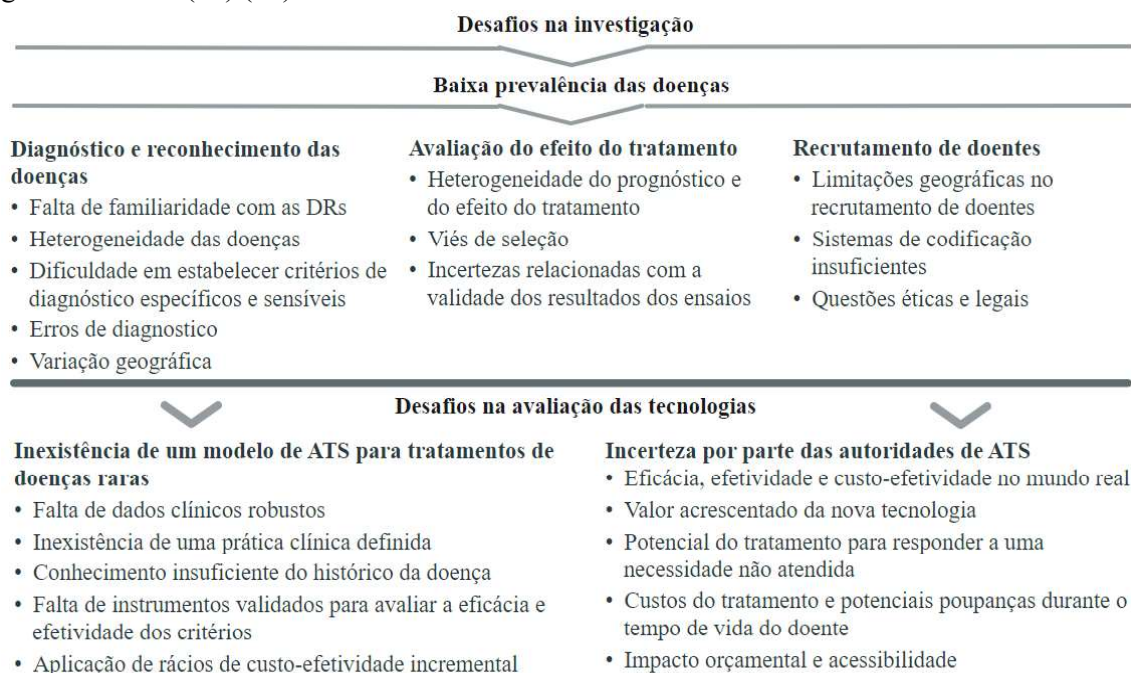
Nos últimos anos, as aprovações de medicamentos órfãos para doenças raras graves, incapacitantes e muitas vezes rapidamente fatais, como a fibrose quística, síndromes distróficas e certos tipos de cancro, como o linfoma e o melanoma, melhoraram o prognóstico e proporcionaram novas possibilidades aos doentes com poucas ou nenhuma opções de tratamento até ao momento. Face a esta realidade, o mercado dos medicamentos órfãos entrou num período de aceleração significativa. Contudo, os sistemas de saúde ainda não se adaptaram a esta nova realidade e estão em falta esforços para entender as doenças raras, as condições especiais a que as mesmas estão sujeitas e como adaptar os métodos tradicionais de avaliação de tecnologias em saúde e avaliação económica a estas situações (22).

As agências de ATS estão principalmente preocupadas com uma demonstração satisfatória do valor acrescentado dos tratamentos face ao seu custo e com os elevados custos por doente associados aos mesmos. Os fabricantes normalmente justificam os custos elevados com a necessidade de recuperar o investimento feito no desenvolvimento das novas intervenções e em populações tão reduzidas. A razoabilidade dos custos aplicados continua a ser um debate mas não há dúvida de que a avaliação do valor destes tratamentos apresenta vários desafios metodológicos (21).

Existem várias razões pelas quais as decisões de preço e comparticipação dos tratamentos para as DRs envolvem considerações que diferem das doenças de maior prevalência. Muitas destas considerações decorrem de desafios práticos relacionados com a geração de evidência e com a recuperação dos custos de desenvolvimento, dada a dimensão tão reduzida das populações em questão. Numa perspetiva do doente, os custos elevados de investigação e desenvolvimento associados ao baixo retorno do investimento, tornam estes tratamentos pouco atrativos de um ponto de vista comercial.

Os preços elevados que têm sido estabelecidos para os medicamentos órfãos são, em parte, uma consequência do desejo de lucrar com uma pequena base de pacientes. No entanto, estes preços elevados muitas vezes significam que este tipo de medicamentos não cumprem os requisitos normalmente citados de custo-efetividade, o que levanta importantes questões éticas e de justiça (22) (23).

Para avaliar a relação custo-efetividade de forma adequada, são necessárias informações adequadas sobre a eficácia do tratamento provenientes de estudos aleatorizados. Para condições raras, estas informações costumam ser limitadas, inadequadas ou ausentes. Existe ainda muito pouca orientação disponível na literatura publicada ou de outras jurisdições sobre a avaliação de tecnologias e respetivo financiamento nestas situações particulares, o que adiciona ao já grande desafio (13) (24).



**Figura 2.2 - Desafios na investigação e avaliação de tratamentos para doenças raras (adaptado da referência (21))**

### 3. Fibrose Quística

A fibrose quística (FQ) é uma doença genética, crónica e progressiva que afeta os sistemas respiratório, digestivo e reprodutor de crianças e adultos. É uma doença autossómica recessiva causada por uma mutação na proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - regulador da condutância transmembranar da Fibrose Quística), que afeta a composição da camada mucosa que reveste as células epiteliais nos pulmões e no pâncreas. Esta mutação leva à interrupção do transporte de iões e a desequilíbrios na quantidade de água e textura do muco no revestimento celular dos pulmões.

Além de estar associada à disfunção respiratória, a FQ também afeta o sistema digestivo e reprodutor, acelerando a progressão da doença e encurtando a esperança média de vida dos doentes que sofrem desta patologia (25) (26).

A FQ apresenta vários sintomas relacionados com diferentes órgãos e sistemas. Nesta nota, os brônquios e os pulmões são os mais afetados através da incidência recorrente de broncopneumonias, desencadeadas por bactérias específicas, como a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Staphylococcus aureus*. A permanência destas bactérias causa infeções e inflamação crónica dos pulmões, com deterioração progressiva e declínio gradual da funcionalidade do órgão, até atingir insuficiência respiratória (27).

O impacto e a complexidade da gestão da doença são a causa de vários desafios físicos, sociais e económicos que afetam gravemente a qualidade de vida dos doentes, dos cuidadores e das famílias dos que convivem com a patologia. Os doentes são alvo de infeções pulmonares frequentes, que resultam em períodos de hospitalização e terapêutica antibiótica longos e na necessidade de procedimentos invasivos recorrentes. O regime de tratamento diário é complexo e penoso, podendo atingir esquemas com até 50 comprimidos, cinco medicamentos inalados e uma hora de desobstrução das vias aéreas por dia. Esta realidade, contribui para um elevado número de desafios adicionais na população com FQ relacionados com a saúde mental. Os doentes relatam que a tosse crónica tem uma componente bastante limitadora do seu quotidiano sendo perceptível a todos os que os rodeiam, o que resulta numa baixa autoestima, estigma, ansiedade e depressão. A diminuição da função pulmonar afeta a capacidade de praticar desporto e outras atividades do dia-a-dia. Por fim, todos estes fatores associados à já conhecida menor esperança média de vida nestes doentes leva a uma constante preocupação com o futuro e impede o planeamento a longo prazo no que toca a aspetos familiares e profissionais. O impacto e a complexidade da gestão da doença são a causa de vários desafios físicos, sociais e

económicos que afetam gravemente a qualidade de vida dos doentes, dos cuidadores e das famílias dos que convivem com a patologia.

Embora a FQ já seja uma patologia conhecida, ainda não existe uma cura eficaz e definitiva. A esperança média de vida dos doentes com FQ tem melhorado nos últimos anos graças à combinação de vários tratamentos, mas continua abaixo da média. Recentemente, um número significativo de novos tratamentos tem sido alvo de estudo e de aprovação, com especial foco nos moduladores da CFTR (27).

### **3.1. Fisiopatologia**

A fisiopatologia da FQ está relacionada com o gene CFTR. Nas células epiteliais, o gene CFTR é transcrito e traduzido de forma a produzir a proteína CFTR que é transportada para a membrana apical. Nesse local, a proteína age como um canal iónico para o cloro e contribui para a regulação do transporte de sais para dentro e fora da célula. Mutações no gene CFTR resultam em secreções espessas nos pulmões, trato gastrointestinal e outros órgãos (28). Doentes com FQ são portadores de mutações patogénicas em ambas as cópias do gene CFTR. A mutação mais comum é a mutação F508del. Cerca de 86% dos doentes têm, pelo menos, uma cópia desta mutação. Estes doentes estão equilibradamente divididos entre homozigóticos (duas cópias da mutação) e heterozigóticos (uma cópia da F508del e outra mutação) (29)(30).

Existem seis classes de mutações descritas relacionadas com a proteína CFTR (figura 4). As diferentes mutações no gene CFTR podem ser divididas com base nos efeitos que têm a nível da proteína CFTR em: classe I (produção defeituosa devido ao truncamento prematuro da proteína), por exemplo G542X, classe II (processamento defeituoso), por exemplo F508del, classe III (regulação defeituosa), por exemplo G551D, classe IV (condutância defeituosa), por exemplo R117H, classe V (síntese reduzida), por exemplo A455E e classe VI (estabilidade reduzida da proteína na superfície celular), por exemplo c.120del23. As primeiras três classes (I, II, III) são consideradas severas pois estão relacionadas com uma transposição iónica praticamente inexistente, enquanto que os outros três (IV, V, VI) são consideradas leves visto que existe uma função residual da proteína (27).

Mutation class	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5	Class 6
Common mutations	G542X Gly542X	F508del N1303K	G551D G551S	R117H R334W	A455E 2789 + 5G-A	4326delTC N287Y
Frequency (%)	10%	70%	4%	3%	3%	
Disfunction	No stable RNA	CTFR trafficking defects	Defective CTFR regulation	Decreased CFTR conductance	Reduced CTFR synthesis	Decreased CFTR stability
<b>CFTR protein</b>						
Membrane location	No	Very low	Present	Present	Reduced	Reduced
Outcome	No	Poor	Poor	Partly	Good	Good
Therapeutic proposals	Read-through agents	Correctors+ Potentiators	Potentiators	Correctors Potentiators	Stabilizers Amplifiers	Stabilizers Stabilizers
Licensed drugs		Lumacaftor/ivacaftor F508del	Ivacaftor	Ivacaftor R117H		
<b>Clinical conditions</b>		More severe diseases			Less severe diseases	

**Figura 3.1 - Classificação das mutações a nível da CTFR e o seu impacto na proteína (retirado da referência (27))**

### **3.2. Caraterização epidemiológica e impacto económico**

Entre a população caucasiana a FQ ocorre, aproximadamente, em 1 em cada 3.000 a 4.000 nados vivos. Cerca de 1 em cada 25-30 caucasianos são portadores de uma mutação patogénica no gene CFTR (31). É a doença genética fatal mais comum nesta população e a sua incidência é menos comum entre latinos (1 em 4.000-10.000) e afro-americanos (1 em 10.000-20.000) (32)(33). De acordo com o Relatório Anual da Fundação para a Fibrose Quística, a prevalência de FQ nos Estados Unidos da América em 2016 era de 30,775 casos (34). Apesar de rara, a FQ representa uma carga económica substancial. Em 2013, os custos hospitalares relacionados com a gestão da FQ foram estimados em mais de 1,1 mil milhões de dólares (35). Os custos foram reportados como superiores entre as crianças com idades entre os 10 e os 14 anos e como diminuindo com o aumento da idade até aos 45 anos em todos os três grupos da severidade da doença. Especificamente, doentes com idades entre os 10 e os 14 anos com doença grave incorrem a custos anuais de tratamento muito mais elevados (\$343,900) quando comparados com doentes com doença leve com idades compreendidas entre os 40 e os 44 anos (\$15,600) (25).

### 3.3. Farmacoterapia

A esperança média de vida dos doentes com FQ aumentou substancialmente nos últimos 20 anos devido, em parte, ao sucesso na prestação coordenada nos cuidados e aos avanços na gestão da FQ. Até recentemente, o tratamento da FQ focava-se na redução dos sintomas e na gestão das complicações (36).

Nos últimos anos, numerosos estudos *in vitro* e *in vivo* têm-se concentrado no défice funcional da proteína CFTR e no defeito do canal iónico CFTR subjacente. Desde a descoberta da componente genética da FQ que têm sido estudadas várias estratégias para modular a mutação na esperança da descoberta de avanços farmacoterapêuticos para a gestão da doença. O ivacaftor (IVA) é um exemplo deste contexto. Existem 3 tipos de agentes farmacológicos capazes de modular os canais CFTR. Estes incluem (i) Agentes que promovem a deslocação da CFTR e a sua inserção na membrana, e que são denominados de corretores; ii) Agentes que ativam a CFTR, assim conhecidos como ativadores e iii) Agentes que aumentam a passagem da CFTR pelos canais iónicos, conhecidos como potencializadores. O IVA é um protótipo pertencente ao grupo dos potencializadores (37).

O IVA é eficaz apenas em mutações raras do gene CFTR. Por exemplo, entre as cerca de 2.000 mutações no gene CFTR, a G551D afeta apenas 4% dos doentes em todo o mundo e a R117H 3%. Por outro lado, cerca de 70% dos doentes têm a sua condição associada à mutação F508del. A FDA aprovou o fármaco Orkambi, da Vertex Pharmaceuticals, uma combinação das substâncias ativas ivacaftor (IVA) e lumacaftor (LUM), que se apresenta como um corretor da proteína CFTR testado num ensaio clínico com 1.108 doentes com idades iguais ou superiores a 12 anos e que são homocigóticos para a mutação F508del (tabela 2). O LUM é capaz de interagir diretamente com a proteína CFTR reduzindo o desdobração da proteína defeituosa e permitindo a deslocação correta da CFTR até à superfície celular. Esta atividade é então amplificada pelo IVA que prolonga o estadio aberto da CFTR F508del aumentando, conseqüentemente, o tempo de abertura do canal. Com base nos mecanismos individuais, a combinação LUM/IVA foi proposta para corrigir as anormalidades, tanto do tráfego anormal da proteína como da abertura do canal (38).

Apesar do LUM/IVA ter demonstrado maior eficácia clínica, menos efeitos adversos e inovação perante as restantes opções de tratamento para os doentes com FQ, o elevado custo de aquisição estimado em cerca de \$270,172.77 em 2016 demonstrou uma fonte de preocupação para os decisores em saúde. Apesar dos benefícios clínicos, o custo elevado do tratamento

requer uma avaliação do seu valor em termos de custo-efetividade e do impacto do seu financiamento nos sistemas de saúde (25).

**Tabela 3.1 - Segurança e eficácia do lumacaftor/ivacaftor nos ensaios clínicos de fase 3 publicados (retirado da referência (25))**

	TRAFFIC <sup>11</sup>		TRANSPORT <sup>12</sup>		Pooled Analysis	
	Placebo (n = 184)	Lumacaftor/ Ivacaftor (n = 182)	Placebo (n = 187)	Lumacaftor/ Ivacaftor (n = 187)	Placebo (n = 371)	Lumacaftor/ Ivacaftor (n = 369)
<b>Efficacy at week 24</b>						
Absolute change in FEV <sub>1</sub> from baseline, mean (SE)	-0.44 (0.52)	2.16 (0.53)	-0.15 (0.54)	2.85 (0.54)	-0.29 (0.53)	2.50 (0.53)
Percentage difference vs. placebo in absolute change, mean (95% CI)	–	2.6 (1.2-4.0)	–	3.0 (1.6-4.4)	–	2.8 (1.8-3.8)
<b>Safety at week 48</b>						
Participants affected or at risk for pulmonary exacerbations, n (%)	112 (60.86) <sup>10</sup>	73 (40.10) <sup>10</sup>	139 (74.33) <sup>10</sup>	79 (42.24) <sup>10</sup>	182 (49.2) <sup>17,a</sup>	132 (35.8) <sup>17,a</sup>
Participants discontinued because of an adverse event, n (%)	–	–	–	–	6 (1.6) <sup>17,a</sup>	17 (4.6) <sup>17,a</sup>

<sup>a</sup>The reported adverse events were those that either developed or increased in severity at or after the time patients received the initial dose of the study drug (placebo or lumacaftor/ivacaftor) up to 28 days after receipt of the last dose.

CI = confidence interval; FEV<sub>1</sub> = percentage predicted forced expiratory volume in 1 second; SE = standard error.

Não existe cura definitiva para a FQ pelo que os objetivos da terapêutica focam-se em retardar o desenvolvimento da doença, reduzir as exacerbações pulmonares, aliviar os sintomas crónicos e melhorar a qualidade de vida dos doentes (39).

## **4. Estudo comparativo de relatórios de avaliação económica do Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)**

Apresenta-se de seguida uma análise comparativa dos 4 estudos selecionados para a revisão da literatura. Em anexo (anexo 1) é apresentado o quadro resumo dos relatórios com as suas principais características.

### **4.1. Resultados de eficácia e segurança clínica**

Todos os relatórios da análise tiveram como objetivo a avaliação do fármaco lumacaftor-ivacaftor (Orkambi®), na dosagem de dois comprimidos, cada um contendo lumacaftor 200 mg e ivacaftor 125 mg, administrados por via oral a cada doze horas. A população considerada em todas as análises correspondeu a doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que são homozigóticos para a mutação F508del do gene CFTR. O comparador em estudo foram os melhores cuidados de suporte para a doença.

Todos os relatórios aqui abordados tiveram como fonte de dados para análise da segurança e eficácia do fármaco dois RCTs de fase III (TRAFFIC e TRANSPORT) que recrutaram 549 e 559 doentes, respetivamente, com idades iguais ou superiores a 12 anos com FQ estável, homozigóticos para a mutação F508del do gene CFTR e com uma percentagem prevista de volume expiratório forçado em um segundo (ppFEV<sub>1</sub>) de 40% a 90%. A aleatorização foi estratificada por idade (<18 ou 18 anos), género e função pulmonar (ppFEV<sub>1</sub> <70% ou 70%). Os doentes foram igualmente alocados para um tratamento de 24 semanas com LUM 600mg uma vez ao dia (DO) mais IVA 250 mg duas vezes ao dia (BD), LUM 400 mg de BD mais IVA 250 mg de BD ou placebo BD. A medida primária foi a alteração absoluta do limiar do ppFEV<sub>1</sub> da semana 16 até à semana 24.

As medidas secundárias foram avaliadas através da seguinte ordem hierárquica: alteração relativa do ppFEV<sub>1</sub> nas semanas 16 e 24; alteração absoluta do índice de massa corporal (IMC) na semana 24; alteração absoluta do domínio respiratório do questionário da FQ (CFQ-R), que avalia a qualidade de vida do doente em termos de sintomas respiratórios numa escala de 0 a 100, onde pontuações mais elevadas correspondem a melhor qualidade de vida, na semana 24; proporção de doentes que atingem uma alteração de, pelo menos, 5% no ppFEV<sub>1</sub> entre a semana 16 e a semana 24 e a taxa de exacerbações pulmonares na semana 24. O horizonte temporal considerado na evidência submetida corresponde a um período de 24 semanas. Os

resultados são apresentados apenas para o grupo de tratamento com indicação aprovada (LUM 400mg mais IVA 250mg BD).

Em ambos os estudos, a medida primária, alteração absoluta do limiar do ppFEV<sub>1</sub> da semana 16 até à semana 24, foi significativamente superior com LUM 400mg mais IVA 250mg BD, comparativamente ao placebo. Também são detalhados os resultados para algumas das medidas secundárias presentes na ordem hierárquica, para as quais a avaliação terminou na medida do IMC no TRAFFIC e no estudo do domínio respiratório pelo questionário CFQ-R no TRANSPORT. Consequentemente, as medidas secundárias restantes, incluindo os doentes com alterações no ppFEV<sub>1</sub> de, pelo menos, 5% entre a semana 16 e a semana 24 e a taxa de exacerbações pulmonares na semana 24 foram consideradas sem significância estatística.

O LUM/IVA, em comparação com o placebo, diminuiu significativamente a duração das exacerbações pulmonares no estudo TRAFFIC, 7.8 *versus* 13.1 dias e no estudo TRANSPORT, 8.5 *versus* 18.2 dias. Existiram também diminuições significativas, em comparação com o placebo, na taxa anual de exacerbações pulmonares que requereram hospitalização no estudo TRAFFIC, 0.14 *versus* 0.36 e no estudo TRANSPORT, 0.18 *versus* 0.46 e, ainda, na necessidade de antibióticos por via intravenosa, com uma redução de 0.23 *versus* 0.64 no estudo TRANSPORT.

Após completarem os ensaios iniciais, 1,030 doentes entraram no ensaio de dupla-ocultação de fase III de extensão (PROGRESS) onde continuaram o tratamento designado, exceto os doentes com o placebo que foram novamente aleatorizados para um dos dois grupos ativos de tratamento como nos ensaios anteriores. Para o regime de dosagem autorizado, LUM 400mg mais IVA 250mg BD, na segunda análise interina (dezembro de 2014) quando todos os doentes tinham completado, pelo menos, 24 semanas de tratamento no ensaio PROGRESS, os benefícios no fim dos ensaios controlados com placebo mantiveram-se, com uma alteração de 2.6% no valor absoluto do ppFEV<sub>1</sub> comparativamente ao valor-base na semana 48, uma taxa de exacerbações pulmonares anual de 0,64 e um IMC a crescer até aos 0,56kg/m<sup>2</sup>. Não existiram dados que indicassem um efeito modificador na taxa de declínio do ppFEV<sub>1</sub>, no entanto, os resultados desta análise comprovam o modelo utilizado para a extrapolação.

Nos estudos controlados com placebo, a incidência de eventos adversos no grupo submetido a LUM/IVA e no grupo do placebo foi semelhante. Estes foram relacionados ou possivelmente relacionados ao tratamento em mais doentes dentro do grupo LUM/IVA, 48% *versus* 35%, embora várias co-morbilidades e demais medicação concomitante possa ter confundido a determinação da causalidade. Os eventos adversos mais comuns nos respetivos grupos foram

exacerbação pulmonar infecciosa da FQ, 38% *versus* 49%, e tosse, 30% *versus* 40%. Os eventos adversos graves foram relatados com menos frequência no grupo LUM/IVA, em comparação com o placebo: 20% *versus* 29%, que foram considerados relacionados com o tratamento em 3,0% *versus* 2,2% dos casos, respetivamente. O evento adverso sério mais comum foi a exacerbação pulmonar infecciosa da FQ, 13% *versus* 24%. Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foram relatados por mais doentes no grupo LUM/IVA, em comparação com o placebo: 4,2% *versus* 1,6%.

No grupo submetido a LUM/IVA, as taxas de eventos adversos foram geralmente menores durante as semanas 24 a 48 no estudo de extensão de longo prazo, PROGRESS, do que nas semanas 0 a 24 nos estudos controlados por placebo anteriores: 81% *versus* 96% para eventos adversos; 17% *versus* 46% para eventos adversos relacionados ou possivelmente relacionados com o tratamento; e para os dois eventos adversos mais comuns, 30% *versus* 37% para exacerbação pulmonar infecciosa da FQ e 20% *versus* 30% para tosse. Para outros eventos adversos de especial interesse, as respetivas taxas foram de 2,3% *versus* 5,5% para transaminases elevadas; 9,0% *versus* 23% para sintomas respiratórios; e 3,2% *versus* 6,3% para vias aéreas reativas. As taxas de eventos adversos graves nos respetivos grupos foram de 17% *versus* 20%; com 1,4% *versus* 3,0% para aqueles considerados relacionados com o tratamento; e 12% *versus* 14% para o evento adverso sério mais comum, exacerbação infecciosa da FQ. Durante a revisão pela EMA, dados adicionais sobre doentes expostos por mais de 48 semanas (até 80 semanas) foram submetidos e não geraram preocupação sobre eventos adversos novos ou mais graves na exposição a longo prazo.

## **4.2. Resultados da avaliação económica por parte do SMC, HAS, NICE e NCPE**

### **4.2.1. Escócia (SMC)**

A submissão do fármaco LUM/IVA (Orkambi®) para apreciação por parte do SMC mereceu do mesmo as seguintes considerações: Nos estudos de fase III, a medida primária, ppFEV<sub>1</sub>, uma medida indicativa da função pulmonar, aumentou significativamente com a combinação LUM/IVA comparativamente ao tratamento suporte. O efeito da dose de LUM/IVA corrigido para o placebo na alteração absoluta do ppFEV<sub>1</sub> na semana 24 foi de 2.6%, o que foi considerado baixo pela EMA. Apenas 37% a 41% (comparativamente a 22% dos

grupos placebo) atingiram um aumento de, pelo menos, 5% no ppFEV<sub>1</sub>. A EMA também concluiu que os efeitos no CFQ-R e IMC não eram indicativos de benefício clínico relevante (40).

A diminuição da taxa anual de exacerbações pulmonares com LUM/IVA, em comparação com placebo, para 0,7 (*versus* 1,1 com placebo), pode ser o benefício mais perceptível para os doentes. Existiu também uma redução na duração e gravidade das exacerbações pulmonares com LUM/IVA. No estudo de extensão do tratamento a longo prazo, os efeitos no FEV<sub>1</sub> e nas exacerbações pulmonares foram mantidos e os efeitos a nível do IMC aumentaram. Contudo, considerou-se não existir, até há data, nenhum benefício demonstrado na taxa de declínio do FEV<sub>1</sub> ou de outra função do órgão, que apoie as expectativas de modificação da doença com base na farmacologia (40).

A EMA notou a relevância clínica dos efeitos do LUM/IVA no geral, mas considerou-os semelhantes aos tratamentos sintomáticos já autorizados para a FQ (40).

Como os estudos principais não incluíram grupos de tratamento em monoterapia para as substâncias constituintes, não foi possível estimar os efeitos do tratamento dos mesmos individualmente (40).

Os doentes que apresentavam ppFEV<sub>1</sub> inferior a 40% ou superior a 90% na triagem foram excluídos dos estudos. Este critério pode limitar a extrapolação dos resultados a doentes com uma redução acentuada da função pulmonar (FEV<sub>1</sub> <40%) e àqueles cuja doença teve pouco efeito sobre o FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> > 90%). No entanto, em 81 pacientes dos estudos de fase III que tinham ppFEV<sub>1</sub> <40% no início do estudo, as melhorias no ppFEV<sub>1</sub> variaram entre 3,3% e 3,7%, e foram comparáveis àquelas visualizadas nos doentes com ppFEV<sub>1</sub> maior que 40%. Existiram também reduções na taxa de exacerbações pulmonares e aumento no IMC com o tratamento ativo em comparação com o placebo. Também foram excluídos os doentes que apresentavam doença instável ou colonização por organismos associados a um declínio mais rápido da função pulmonar, o que pode limitar a extrapolação dos resultados para doentes nestas circunstâncias. Na prática, isto poderá não ser um problema porque o SPC não recomenda a iniciação do tratamento com LUM/IVA em doentes que se encontrem a experienciar exacerbações pulmonares (40).

A terapêutica com LUM/IVA pode ter benefícios em termos da função respiratória, sendo os efeitos nas exacerbações pulmonares os mais perceptíveis para os doentes. No entanto, a eficácia e segurança a longo prazo são indefinidas (40).

Os peritos clínicos consultados pelo SMC consideraram que existe uma necessidade não atendida nesta área terapêutica, nomeadamente de medicamentos que visem especificamente a mutação F508del, visto que as terapêuticas farmacológicas existentes são simplesmente sintomáticas. Os especialistas consideram que o LUM/IVA é um avanço terapêutico devido ao seu mecanismo de ação sobre a proteína CFTR, embora considerem os efeitos do tratamento como modestos (40).

O titular de AIM submeteu uma análise de custo-utilidade comparando os custos e resultados do LUM/IVA mais tratamento suporte com o tratamento suporte isoladamente direcionado para doentes com idade igual ou superior a 12 anos com fibrose quística, que são homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR (40).

Foi adotado um modelo de estimativa da sobrevivência do doente com fatores de risco variáveis no tempo. O modelo estimou a sobrevivência, resultados clínicos e de saúde e custos associados para um determinado doente com base nos seus dados (40).

Os dados de base para idade, género, índice de peso ajustado à idade e ppFEV<sub>1</sub> para cada um dos 1.000 doentes foram modelados com base nas informações prestadas nos dois ensaios clínicos. Os parâmetros foram estimados utilizando um ciclo de 4 semanas para os primeiros dois anos e anualmente após esse período. Apenas o ppFEV<sub>1</sub>, o índice de peso ajustado à idade e as exacerbações foram assumidos como responsivos ao LUM/IVA. Outros eventos modelados foram a morte, o transplante pulmonar, a descontinuação do tratamento e os efeitos adversos. O aumento na taxa de sobrevivência foi modelado aplicando os valores de uma equação de risco que identificou as principais características clínicas da FQ e a relação de cada uma com a sobrevivência. Os resultados dos ensaios clínicos foram utilizados para modelar as alterações no ppFEV<sub>1</sub> na semana 24 apenas para o grupo exposto ao tratamento; o valor para os doentes no grupo submetido ao tratamento suporte assumiu-se como permanecendo nos valores basais (40).

A taxa anual de exacerbações pulmonares no grupo sujeito ao tratamento suporte adveio de estudos publicados e a taxa de redução observada nos ensaios clínicos foi aplicada para obter a taxa correspondente ao tratamento com LUM/IVA (40).

Os custos de saúde foram retirados de um estudo de revisão dos registos de 200 doentes com FQ de 8 centros em todo o Reino Unido e foi utilizado o preço listado para o LUMA/IVA (40).

O modelo adotou um horizonte temporal de vida do doente e uma taxa de desconto de custos e benefícios de 3,5%. Custos, anos de vida e QALYs foram atribuídos a cada período temporal. Estes foram somados ao longo da vida de cada doente para cada grupo de tratamento, com os resultados expressos em rácio de custo-efetividade incremental (ICER) na forma de custo/QALY (40).

O caso de estudo reportou um ICER de £310,879. Os resultados do caso de estudo demonstraram que a terapêutica com LUM/IVA mais tratamento suporte melhorou os QALYs em 39% (12.4 *versus* 8.9). Os custos sofreram um aumento de 384% (£1,449k *versus* £378k) (40).

Uma análise dos resultados clínicos revelou que os doentes tratados com LUM/IVA perderam 13,5% do ppFEV<sub>1</sub> em comparação com 21,9% para os doentes no tratamento suporte. A taxa de exacerbações anual foi reduzida de 1,2 para 0,5, enquanto que os transplantes pulmonares foram previstos diminuir de 6,8% da população que recebe um para 1,8%. O benefício mediano modelado da sobrevivência quando o LUM/IVA foi adicionado ao tratamento suporte foi estimado em 7,7 anos (sobrevivência projetada com o tratamento suporte de 36,1 anos em comparação com 43,8 anos após adição do LUM/IVA) (40).

Os principais pontos fortes da avaliação económica foram o desenho do estudo e a utilização de dados provenientes de fontes válidas incluindo os ensaios clínicos, o “UK Cystic Fibrosis Registry” e o estudo de revisão dos registos dos doentes (40).

Os principais pontos fracos são: a ausência de dados de eficácia a longo prazo sobre o benefício do LUM/IVA na manutenção do ppFEV<sub>1</sub>, na redução das exacerbações e o impacto destes fatores na taxa de sobrevivência; a abordagem seletiva para a utilização dos dados dos ensaios clínicos, por exemplo, a abordagem utilizada para modelar as exacerbações pulmonares, sobrestima as taxas absolutas e o benefícios relativo do LUM/IVA na semana 24 comparativamente aos dados dos ensaios clínicos; existe uma preocupação de que a sobrevivência modelada para o tratamento suporte (36,1 anos) seja baixa em comparação com a sobrevivência média projetada de 40,1 anos relatada pelo “UK Cystic Fibrosis Trust Registry” (apesar de que os casos modelados correspondiam a idades superior a 12 anos e a valores de ppFEV<sub>1</sub> mais baixos pelo que algumas diferenças eram esperadas); é realçado o facto da taxa de declínio do ppFEV<sub>1</sub> ser apenas modelada para variar consoante a idade, embora haja evidências que sugerem que a taxa de declínio reduz com níveis mais baixos de ppFEV<sub>1</sub> (40).

As utilidades no caso de estudo parecem não ter validade. O titular de AIM observou que a metodologia utilizada resultou em pontuações bastante elevadas no questionário CFQ-R mesmo para doentes com grau de doença severa. Isto foi explicado pelo facto de doentes com FQ desde a nascença percecionarem a sua qualidade de vida como equivalente à de pessoas sem FQ. A utilização de valores de utilidades mais conservadores aumentou o ICER em mais de £ 90k (40).

A não desagregação de recursos, custos unitários e outros dados sugere que o custo para os cuidados adotado, particularmente o custo da hospitalização, pode ter sido sobrestimado. As análises de sensibilidade demonstraram que utilizar um custo para o tratamento suporte 35% menor, aumentou o ICER em cerca de £ 50k (40).

O grupo de doentes nos ensaios clínicos possuía um ppFEV<sub>1</sub> menor do que os doentes com indicação para o tratamento na Escócia (60,6% nos ensaios clínicos *versus* uma média de 75% no “UK Cystic Fibrosis Registry”). É de notar que apenas cerca de mais de metade dos doentes no registo têm este genótipo específico e, conforme observado, o grupo modelado tinha uma idade superior a 12 anos pelo que algumas diferenças seriam esperadas (40).

Por fim, não foi apresentada nenhuma análise de sensibilidade sobre a eficácia do LUM/IVA relativamente à taxa de exacerbações e ao índice de peso ajustado à idade (40).

O Comité também considerou os benefícios do LUM/IVA no contexto dos modificadores de decisão do SMC que podem ser aplicados quando estão em causa razões de custo-efetividade elevadas e concordou que o critério para a ausência de outros tratamentos com benefício comprovado foi satisfeito. Adicionalmente, como o LUM/IVA é caracterizado como um medicamento órfão, a SMC pode aceitar um maior grau incerteza no caso económico (40).

Após considerar toda a evidência disponível e após a aplicação dos modificadores SMC apropriados, o Comité foi incapaz de aceitar o LUM/IVA para utilização no Sistema Nacional de Saúde Escocês (40).

#### **4.2.2. França (HAS)**

A submissão do fármaco LUM/IVA (Orkambi®) para apreciação por parte do HAS mereceu do mesmo as seguintes considerações:

O modelo baseou-se numa coorte de 1.000 doentes gerada através de um sorteio entre a população dos ensaios clínicos TRAFFIC e TRANSPORT, ou seja, de um total de 1.108 doentes. O modelo simula a evolução desta coorte duas vezes: a primeira aquando do tratamento com LUM/IVA mais tratamento suporte e a segunda apenas com tratamento suporte. O processo é repetido 6 vezes (41). Após todas as simulações estarem completas, os dados dos 6.000 doentes para os 2 tratamentos são compilados da seguinte forma:

As características carregadas no modelo são: idade, género, índice de peso ajustado à idade, insuficiência pancreática (sim ou não), níveis de FEV<sub>1</sub>, número de exacerbações pulmonares (assumido como zero para todos os doentes), diabetes *mellitus* (sim ou não) e infeções por *S aureus* e *B cepacia* (sim ou não); Totalidade dos custos: custos do tratamento (para o LUM/IVA), custos das exacerbações pulmonares, custos da gestão da doença, custos hospitalares, custos de outras formas de tratamento como os associados ao tratamento suporte, custos dos transplantes pulmonares, custos dos eventos adversos, custos dos exames ao fígado e custos de *follow-up* oftálmico. Finalmente, para cada uma destas variáveis, o modelo gera as seguintes variáveis estatísticas para cada uma das 6.000 linhas nos dois grupos de tratamento: média, desvio padrão, soma, mínimo e máximo. A média é utilizada para a extrapolação dos resultados finais e cálculo do ICER (41).

Os ciclos do modelo são de 4 semanas nos primeiros 2 anos e, posteriormente, de 1 ano até um horizonte temporal de fim de vida do doente (41).

O método através do qual o estudo farmacoeconómico do LUM/IVA, em associação com o tratamento suporte, foi realizado pelo titular de AIM está concordante com as recomendações metodológicas do HAS. No entanto, foram levantadas importantes reservas que aumentam fortemente a incerteza associada aos resultados apresentados. Em particular, a ausência de informação sobre a mortalidade e morbilidade associadas aos efeitos do tratamento e a falta de dados a longo-prazo (superior a 48 semanas) relacionados com as medidas intermédias utilizadas no modelo – variação teórica do valor do FEV<sub>1</sub> – requerem que sejam realizadas suposições que são difíceis de confirmar aquando da extrapolação da evolução da dinâmica do valor do FEV<sub>1</sub> a longo-prazo e da morbilidade e mortalidade. (41).

Adicionalmente, várias opções relacionadas com os dados que foram introduzidos no modelo são favoráveis ao produto e apresentam um impacto elevado no ICER. Estas fontes de incerteza dizem maioritariamente respeito a:

- Conformidade aplicada apenas aos custos, mas não ao efeito do tratamento com LUM/IVA;
- Dupla contagem do efeito do tratamento com LUM/IVA nos custos das exacerbações pulmonares;
- Subestimação da taxa de sobrevivência associada ao tratamento suporte isolado;
- Incerteza sobre todos os custos introduzidos no modelo, na medida em que não estão limitados ao grupo de doentes com idades iguais ou superiores a 12 anos e que são homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR;
- As análises de sensibilidade apresentadas para explorar a incerteza dos cenários em análise estão incompletas ou erradas (41).

Relativamente à análise do impacto orçamental a escolha de incluir esta análise no dossiê fica à descrição do titular de AIM. No contexto deste dossiê, não foi submetida nenhuma análise sobre o impacto orçamental pelo titular de AIM (41).

Sobre as conclusões relativamente à eficácia do produto, o comité avaliador considerou que, até à data, não existem fármacos ou outras tecnologias de saúde alternativas à combinação LUM/IVA que atuem diretamente no mecanismo fisiopatológico da FQ em doentes homozigóticos para a mutação F508del. A avaliação farmacoeconómica foca-se na comparação do LUM/IVA mais o tratamento suporte *versus* o tratamento suporte isoladamente em doentes com idades iguais ou superiores a 12 anos, homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR (ou seja, 25% dos doentes com FQ na França) (41).

Como conclusões da avaliação, o comité reitera que os resultados apresentados são baseados em critérios biológicos intermediários com uma forte incerteza associada à extrapolação a longo-prazo (além das 48 semanas) (41).

O Orkambi® (LUM/IVA) está associado a um custo de € 574,390 por QALY entre a população total abrangida pela indicação. O custo diferencial entre as duas estratégias em relação a um horizonte temporal de vida do doente é de € 1,300,000 por um ganho de 2.3 QALY (desconto de 4%) (41).

Segundo as suposições e escolhas metodológicas no caso de análise, a escolha de combinar o Orkambi® com o tratamento suporte é eficiente com um grau de certeza de 90% com um custo de € 632,000 / QALY (41).

O preço proclamado para o LUM/IVA tem um impacto bastante significativo nos resultados: uma redução no preço resulta numa redução proporcional e equivalente no ICER (41).

Adicionalmente, os resultados são baseados em hipóteses extrapoladas de uma evolução favorável do FEV<sub>1</sub> com o produto que são injustificadas. De facto, no caso de estudo, o efeito do tratamento com LUM/IVA visto a médio-prazo (entre as semanas 4 e 48) é assumido como mantendo-se para o resto da vida do doente. A análise de dois possíveis cenários demonstrou que adotando hipóteses menos favoráveis ao produto resulta em variações bastante acentuadas no valor do ICER:

- Assumindo um efeito do tratamento a longo-prazo (após 24 semanas) no FEV<sub>1</sub> como o dobro daquele obtido com tratamento suporte isoladamente, resulta num ICER de € 622,131 por QALY ganho;
- Assumindo um efeito do tratamento com LUM/IVA em combinação com o tratamento suporte idêntico ao obtido com o tratamento suporte isoladamente, após as 24 semanas, resulta num ICER de € 1,286,625 por QALY ganho (41).

Adicionalmente, o ICER do LUM/IVA em combinação com o tratamento suporte comparado com o tratamento suporte isoladamente varia dependendo da idade do doente tratado. Consequentemente, a transposição destes resultados para o cenário da prática clínica real dependem da idade de início de tratamento (tabela 3) (41).

**Tabela 4.1 - ICER por QALY dependendo da idade de início de tratamento (adaptado da referência (41))**

<i>ICER/QALY</i>	<b>12 – 17</b>	<b>18 – 24</b>	<b>25 – 34</b>	<b>35+</b>	<b>Global</b>
<i>Caso de estudo</i>	514 563€	620 980€	694 708€	946 615€	<b>574 390€</b>

Para além da elevada incerteza associada aos valores extrapolados para o FEV<sub>1</sub>, existem outros parâmetros do modelo cujas escolhas são favoráveis ao LUM/IVA e influenciam fortemente o ICER, particularmente a *compliance*: se a mesma taxa de *compliance* for aplicada aos dados sobre a eficácia e aos dados sobre os custos (exemplo: 96,5%), o ICER aumenta para € 681,012 por QALY ganho (41).

O comité reiterou que o método no qual o estudo farmacoeconómico se baseia relativamente ao LUM/IVA associado ao tratamento suporte sintomático levanta reservas significativas que aumentam o grau de incerteza associado aos resultados apresentados (41).

Por todos estes motivos, o comité considerou que as condições para a efetividade do LUM/IVA juntamente com o tratamento suporte em doentes com idades iguais ou superiores a 12 anos e que são homozigóticos para a mutação F508del do gene CFTR não são atendidas ao preço declarado pelo titular de AIM, podendo apenas ser alcançadas através de uma redução de preço significativa (41).

### **4.2.3. Inglaterra (NICE)**

A submissão do fármaco LUM/IVA (Orkambi®) para apreciação por parte do NICE mereceu do mesmo as seguintes considerações:

O LUM/IVA oferece aos doentes uma opção de tratamento oral que tem o potencial de facilitar o peso e complexidade do tratamento através da redução do número de exacerbações pulmonares que necessitam de antibióticos intravenosos e hospitalizações. Esta combinação terapêutica seria considerada como um adjunto ao tratamento suporte para a FQ em doentes homozigóticos para a mutação F508del do gene CFTR. O tratamento foi também considerado, geralmente, bem tolerado no que toca aos efeitos adversos (42).

O comité avaliou a evidência clínica submetida através dos ensaios TRAFFIC, TRANSPORT e PROGRESS e os resultados foram generalizados para a maioria dos doentes na prática clínica comum em Inglaterra. O comité concluiu que os resultados dos ensaios poderiam não ser transponíveis para as situações muito leves e para as situações severas da FQ porque os critérios de inclusão referiam um ppFEV<sub>1</sub> entre os 40 e os 90% (42).

Teria sido mais apropriado para o titular de AIM estimar o valor absoluto da alteração do ppFEV<sub>1</sub> com base unicamente nos dados da semana 24. As alterações longitudinais ao invés das alterações agudas no ppFEV<sub>1</sub> foram mais clinicamente relevantes para avaliar efeitos a longo prazo da FQ (42).

O comité observou que, apesar das melhorias no ppFEV<sub>1</sub> serem modestas, quando combinadas com as melhorias na taxa de exacerbações, os ensaios clínicos providenciam evidência de que a terapêutica LUM/IVA pode melhorar significativamente os resultados a longo prazo dos doentes. As reduções nas exacerbações pulmonares vistas com o tratamento foram clinicamente significantes e importantes na gestão da doença (42).

O modelo submetido consistiu numa micro-simulação baseada nos dados individuais do doente que comparava o tratamento com LUM/IVA mais tratamento suporte com tratamento suporte isoladamente em doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que fossem homozigóticos para a mutação F508del do gene CFTR. Foi aplicado um ciclo de 4 semanas nos primeiros 2 anos e, posteriormente, de 1 ano até um horizonte temporal de fim de vida do doente. A análise económica foi realizada do ponto de vista no SNS. Os custos e efeitos na saúde foram descontados a uma taxa anual de 3.5%. As características idade, género, índice de massa ajustado à idade e ppFEV<sub>1</sub> foram retiradas de 1.097 indivíduos nos ensaios TRAFFIC e TRANSPORT que tinha dados sobre o ppFEV<sub>1</sub> disponíveis. Foram utilizados métodos estatísticos de extrapolação para criar grupos aleatorizados de 1.000 doentes. Os dados para os estádios de infeção e diabetes *mellitus* foram retirados do “UK Cystic Fibrosis Registry” e todos os doentes foram declarados como tendo insuficiência pancreática. Os dados de cada indivíduo foram corridos pelo modelo duas vezes (uma para o tratamento com LUM/IVA mais tratamento suporte e outra para o tratamento suporte isoladamente). O titular de AIM replicou o modelo económico 6 vezes no grupo de 1.000 doentes e utilizou números aleatórios diferentes em cada réplica (42).

Sobre a plausibilidade das suposições do modelo económico o NICE considerou que: existiu alguma incerteza sobre como as diferenças nos resultados entre a população total de doentes com FQ e a população com a mutação F508del podem afetar os resultados de custo-efetividade; existiu incerteza considerável relativamente à seleção e estimativa da efetividade relativa para o declínio do ppFEV<sub>1</sub>; a redução do ppFEV<sub>1</sub> com LUM/IVA foi calculado após o efeito do tratamento atingir o pico na 8.<sup>a</sup> semana em vez de na 4.<sup>a</sup> semana; existiu um declínio rápido na taxa de ppFEV<sub>1</sub> no grupo com o tratamento suporte; o declínio do ppFEV<sub>1</sub> dependente da idade foi aplicado apenas ao grupo com o tratamento suporte; o modelo utilizou dados das exacerbações pulmonares que necessitaram de hospitalização ou antibióticos intravenosos e não os dados para todas as exacerbações pulmonares; a redução de preço aplicado ao LUM/IVA após 12 anos não era apropriada; a taxa de adesão deveria ser a mesma para custos e efeitos; o modelo económico deveria incorporar situações em que os doentes interrompessem o tratamento após 24 semanas; a duração média de uma exacerbação pulmonar na prática clínica deveria ter sido utilizada (12–14 dias); houve uma sobrestimação do potencial da redução de custos associado às hospitalizações; existiu incerteza sobre como o efeito do tratamento foi modelado quando as pessoas abandonaram o tratamento e a longo prazo (ou seja, nenhum efeito de declínio do tratamento ao longo do tempo); não estava certo o quão independentes eram os

efeitos do LUM/IVA no ppFEV1 e nas exacerbações pulmonares; as estimativas do modelo do titular de AIM eram incertas (o comité não ficou convencido de que a qualidade de vida relacionada com a saúde no modelo económico do titular de AIM tenha sido avaliada com certeza suficiente) (42).

Relativamente à incorporação de medidas relacionadas com a qualidade de vida, o comité considerou que as medidas utilizadas captaram adequadamente os efeitos da FQ e do seu tratamento. Foi positivamente avaliado a inclusão de dados EQ-5D, visto os mesmos serem considerados uma boa prática pelas orientações para a avaliação de tecnologias por parte do NICE. O comité afirmou que o titular de AIM não apresentou nenhuma evidência qualitativa ou quantitativa que suportasse o facto de medidas importantes que espelham a qualidade de vida relacionada com a saúde não terem sido representadas no modelo económico. No entanto, o comité concluiu que, mesmo que o modelo económico tivesse tido em consideração estes efeitos, a sua recomendação final permaneceria inalterada (42).

O comité realçou que o titular de AIM não propôs nenhum critério de interrupção para o tratamento com LUM/IVA. Entendeu-se através dos especialistas clínicos consultados que, na prática clínica, a terapêutica só seria suspensa devido a eventos adversos ou por não adesão ao tratamento e não por alterações no ppFEV<sub>1</sub> (42).

Como fatores-chave do custo-efetividade realçou-se que: a taxa relativa de declínio no ppFEV1 para o LUM/IVA mais tratamento suporte em comparação com o tratamento suporte sozinho teve um impacto considerável no ICER; quando a redução arbitrária de preço do fármaco (assumindo a introdução de um futuro genérico de baixo custo) foi removida o ICER aumentou de £ 218.000 para £ 349.000 por QALY ganho (42).

O comité concluiu que, mesmo sem incluir nenhum dos seus cenários preferenciais, os ICERs estimados eram consideravelmente superiores ao que normalmente é considerado pelo NHS uma utilização custo-efetiva dos seus recursos (42).

LUM/IVA não foi recomendado, dentro da sua autorização de introdução no mercado, para tratar a FQ em doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que são homozigóticos para a mutação F508del do gene CFTR (42).

#### 4.2.4. Irlanda (NCPE)

A submissão do fármaco LUM/IVA (Orkambi®) para apreciação por parte do NCPE mereceu do mesmo as seguintes considerações:

O custo-efetividade do LUM/IVA foi avaliado utilizando um modelo de simulação baseado no doente. Um coorte de 1000 doentes foi simulado a partir do grupo de doentes que participaram nos ensaios clínicos TRAFFIC ou TRANSPORT. As características de base de cada doente simulado são as mesmas que as medidas no ensaio clínico no respetivo doente. Cada doente é corrido no modelo duas vezes, uma vez tratado com LUM/IVA + tratamento suporte e uma vez tratado apenas com o tratamento suporte. O modelo é executado ao longo da vida do doente com uma duração de ciclo de 4 semanas para os primeiros dois anos, seguida por uma duração de ciclo anual. A progressão do tratamento é informada pelas características do doente (43).

Os custos e utilidades estão ligados à função pulmonar ( $ppFEV_1$ ), exacerbações pulmonares e transplante pulmonar. Presume-se que o LUM/IVA tenha um impacto positivo no  $ppFEV_1$ , no risco de exacerbações pulmonares e no índice de peso ajusto à idade. Estes benefícios têm um efeito implícito na mortalidade, qualidade de vida e taxa de transplantes pulmonares. A referência para a mortalidade nos doentes com FQ é derivada do “Irish CF registry” (43).

Uma curva paramétrica foi ajustada ao coorte de nascimentos de 1985-2004 e uma distribuição de Gompertz foi escolhida com base nas estatísticas de melhor ajuste e no raciocínio clínico. O risco de mortalidade de cada paciente individual é ajustado usando um modelo de risco proporcional de Cox que incorpora nove fatores de risco, incluindo  $ppFEV_1$ , exacerbações pulmonares, índice de peso ajustado à idade, diabetes, certas infeções respiratórias, insuficiência pancreática, idade e género. O grupo de revisão NCPE considerou a estrutura do modelo apropriada para modelar a progressão da FC na Irlanda. No entanto, todos os benefícios do tratamento foram extrapolados para efeitos de duração pós-ensaio e isso introduziu um alto nível de incerteza no modelo (43).

Utilizando as premissas do caso de estudo do titular de AIM, o modelo estima um ganho incremental por QALY de 2,45 a um custo incremental de € 903.947, resultando num rácio de custo-efetividade (ICER) de € 369.141/QALY. Os resultados probabilísticos foram semelhantes com um valor de € 370.754 / QALY. Os efeitos do modelo são maioritariamente impulsionados pela mortalidade e os anos de vida incrementais ganhos são estimados em 2,47,

resultando num aumento médio da sobrevivência global de 7,4 anos. O cenário preferido do NCPE aumentou o ICER para € 649.624 / QALY (43).

Uma análise de sensibilidade unilateral destacou que a taxa de declínio sob a terapêutica com LUM/IVA foi o principal fator preponderante na análise. Como esperado, a taxa de desconto e o custo de aquisição do medicamento também impactaram o ICER. A análise probabilística demonstrou pouca incerteza em termos de custos, mas uma grande variabilidade em torno dos QALYs incrementais. A probabilidade do LUM/IVA ser um tratamento custo-efetivo foi de 0% até um limite custo-efetivo de € 200.000 / QALY. A relação preço-ICER indica que o preço de aquisição do fármaco teria que descer abaixo dos € 30.000 por doente por ano para satisfazer o limite atual de custo-efetividade (43).

O F508del é a mutação mais prevalente do gene CFTR e estima-se que cerca de 505 pessoas sejam homozigóticas para a mutação e, portanto, potenciais candidatos para a terapia combinada de LUM/IVA (Orkambi). O preço para o armazenista por uma embalagem que inclui tratamento para 28 dias de LUM/IVA é de € 12,144. O custo anual do LUM/IVA é de € 158,306 ou € 159,050 incluindo a taxa de consulta ao doente. O titular de AIM estimou o impacto orçamentário bruto de 5 anos do LUM/IVA em € 352,281,736. A estimativa do NCPE do impacto no orçamento a 5 anos é de € 391,892,681 (43).

O titular de AIM não conseguiu demonstrar a relação custo-benefício do LUM/IVA (Orkambi) para o tratamento de doentes com FQ com 12 anos ou mais que são homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR. Além disso, o impacto no orçamento é significativo com um custo de oportunidade associado. Após a avaliação de toda a evidência, o NCPE não recomendou o reembolso de LUM/IVA (Orkambi) pelo preço submetido (43).

## 5. Discussão dos resultados

Os estudos farmacoeconómicos descritos são caracterizados por várias divergências em termos metodológicos que justificam variações de custo-efetividade. A qualidade das metodologias aplicadas varia entre as avaliações o que, em parte, é justificado por variações nas próprias orientações metodológicas para avaliação económica de cada agência avaliadora (44). Alguns exemplos das discrepâncias observadas são:

Quase todos os países com *guidelines* publicadas recomendam que o principal comparador utilizado na avaliação económica seja aquele comumente utilizado na prática clínica. Por exemplo, a *guideline* francesa (45) reitera que todas as alternativas terapêuticas que são relevantes numa particular área terapêutica devem ser incluídas. Já a *guideline* escocesa (46) especifica que, pelo menos, um dos comparadores deve ser aquele que a nova tecnologia se prevê que venha a substituir. Na *guideline* irlandesa (47), os comparadores não estão limitados a intervenções específicas e podem incluir sequências de tratamento alternativas ou regras alternativas para começar e interromper tratamentos (6).

Dos países que possuem *guidelines* publicadas, 20 recomendam a utilização de CUA como o principal tipo de análise na avaliação económica. Contudo, várias *guidelines* afirmam que a escolha do tipo de análise económica varia consoante as características da tecnologia, a natureza da doença e a disponibilidade da evidência, como é o caso da *guideline* escocesa (46). As *guidelines* francesa (45) e irlandesa (47) ditam que se o principal objetivo da intervenção for aumentar a esperança média de vida e não possuir um efeito na qualidade de vida, então o tipo de análise recomendada será a CEA com os custos por QALY ganho como medida de efeito e não a CUA (6).

Outra diferença está no tipo de horizonte temporal que deve ser considerado, com a maioria das *guidelines* a recomendarem horizontes temporais suficientemente longos para refletir todas as diferenças importantes nos custos e efeitos entre as tecnologias comparadas. Algumas *guidelines* como a inglesa (48) e a irlandesa (47) explicitam que isto pode significar um horizonte temporal de vida do doente. Contudo, existem *guidelines* que solicitam outros horizontes temporais aquando a análise de sensibilidade. As orientações escocesas (46) explicitam que os resultados (em custos por QALY ganho) devem ter reportados em diferentes intervalos de horizonte temporal como, por exemplo, no final do estudo de *follow-up*, após 5 anos e perante intervalos de 5 anos posteriormente (6).

Relativamente aos custos, as *guidelines* podem ser divididas entre aquelas que recomendam uma perspetiva de saúde (como é o caso da Inglaterra, Irlanda e Escócia) e aquelas que recomendam uma perspetiva social. A *guideline* francesa (45) recomenda uma “perspetiva coletiva” que inclui todos os custos diretos (por exemplo, os recursos utilizados para providenciar a intervenção independentemente da fonte de financiamento), isto significa que os custos indiretos, tais como a perda de produtividade, serão excluídos da análise.

Cerca de 20 dos países com *guidelines* referem explicitamente que recomendam ou obrigam que os resultados sejam apresentados através do ICER.

O HAS (45) refere a necessidade de conseguir identificar alterações na despesa por parte de cada *stakeholder* envolvido e, portanto, todos os custos suportados pelos doentes, sistema de saúde e seguros de saúde devem ser apresentados separadamente. A *guideline* inglesa (48) afirma que, adicionalmente ao ICER, os ganhos monetários em saúde expectáveis podem ser apresentados utilizando valores de QALY ganhos de £20,000 a £30,000 (6).

A avaliação das terapias CFTR atuais e, do Orkambi em particular, fornece um bom exemplo dos benefícios e desafios potenciais da introdução de um medicamento personalizado para acesso e reembolso em vários mercados globais. Apesar da forte evidência clínica, a Vertex enfrentou desafios substanciais para justificar um preço *premium* para o Orkambi nos vários mercados. Mercados importantes, como a Inglaterra, a Irlanda, a Escócia e a França, não encontraram benefícios suficientes para justificar o preço, mesmo quando avaliados por meio de caminhos alternativos (por exemplo, órfão, ultra-órfão) (49).

Importa realçar que, apesar das recomendações negativas sobre o custo-efetividade da combinação LUM/IVA por parte das quatro agências abordadas neste trabalho, o Orkambi teve aprovação para reembolso nos países em questão, após anos de negociação entre a Vertex Pharmaceuticals e as respetivas autoridades de saúde. Este facto, levanta ainda a questão do impacto que a ATS e a vertente económica tem no processo de decisão comparativamente às demais variáveis políticas e sociais que também têm de ser tidas em consideração (50) (51).

## 6. Conclusão

As dificuldades enfrentadas por diferentes grupos de *stakeholders* na investigação e avaliação de tratamentos para DRs impactam significativamente o desenvolvimento destas tecnologias.

Desafios relacionados com a investigação, ligados predominantemente à baixa prevalência das DRs e aos obstáculos na ATS destas tecnologias resulta num maior grau de incerteza por parte dos decisores em saúde. Isto acarreta consequências a nível do financiamento, adoção e acesso dos doentes aos tratamentos.

A natureza interrelacionada destes desafios requer uma abordagem coletiva por parte dos investigadores, indústria, agências de ATS, doentes e decisores políticos em prol do desenvolvimento de soluções implementáveis e sustentáveis.

A adoção das melhores práticas atuais e o desenvolvimento de novas abordagens são passos necessários para superar estes desafios e garantir avanços nas opções de tratamento para as DRs e o acesso dos doentes a melhores resultados de saúde. Várias organizações internacionais como a ISPOR, EURORDIS, a Organização Nacional de Doenças Raras (NORD), EUnetHTA e a Rede de Pesquisa Clínica em Doenças Raras, desenvolveram propostas para abordar muitas das questões destacadas neste relatório, bem como orientações para a investigação de tecnologias direcionadas para DRs (21).

Atualmente, as avaliações económicas conduzidas dentro dos projetos da EUnetHTA dependem, exclusivamente, da disponibilidade de orientações nacionais para muitas questões. A esperança é que uma metodologia comum possa vir a facilitar o desenvolvimento destas avaliações e a adaptação das mesmas entre diferentes contextos locais. Adicionalmente, a existência desta moldura comum pode ser útil para os países em que a existência de orientações para a avaliação farmacoeconómica ainda não é uma realidade (6).

É provável que seja sempre necessária uma adaptação das avaliações económicas consoante os diferentes contextos locais e as políticas de saúde em vigor relativamente à alocação dos recursos. Contudo, muitas das discrepâncias apontadas às diferentes *guidelines* atualmente existentes têm uma origem estritamente metodológica e condicionam a forma como a ATS é entendida e considerada pelos decisores.

Para concluir, interessa realçar que a avaliação económica em saúde é crucial para alocar aquilo que são os escassos recursos do setor público de forma mais eficiente possível. Se os

recursos são investidos em opções que não são custo-efetivas, não estamos a obter o maior benefício em termos de resultados de saúde possível e, conseqüentemente, uma alocação deficiente dos recursos disponíveis e uma população com menores ganhos de saúde (5).

## Referências Bibliográficas

1. Stevens A, Milne R, Burls A. Health technology assessment: History and demand. *J Public Health Med.* 2003;25(2):98–101.
2. Reviews B. Correction. *J Med Ethics.* 2007;33(3):186–186.
3. Pereira J, Barbosa C. Avaliação económica aplicada aos medicamentos. *PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua.* 2015;(February):7–20.
4. Wilsdon T, Fiz E, Haderi A. A comparative analysis of the role and impact of Health Technology Assessment. Charles River Assoc [Internet]. 2014;(May):132. Available from: <http://crai.com/sites/default/files/publications/A-comparative-analysis-of-the-role-and-impact-of-Health-Technology-Assessments-2013.pdf%5Cnhttp://www.efpia.eu/uploads/documents/cra-comparative-analysis.pdf>
5. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services. Assessment of methods in health care and social services. 2018.
6. EUnetHTA. Methods for health economic evaluations. *Microelectronics J* [Internet]. 2015;17(May):45. Available from: [https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods\\_for\\_health\\_economic\\_evaluations.pdf](https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf)
7. Martins JC. SiNATS: Criar o Futuro. *Rev Port Farmacoter.* 2017;9:222–42.
8. Laborinho J. Avaliação Económica da Vacinação contra o vírus do Papiloma Humano 16 e 18 (CERVARIX®): Análise de custo-utilidade e custo-efetividade em mulheres dos 26 aos 55 anos em Portugal. Master Thesis. 2013;18:1–119.
9. Torbica A, Fornaro G, Tarricone R, Drummond MF. Do Social Values and Institutional Context Shape the Use of Economic Evaluation in Reimbursement Decisions? An Empirical Analysis. *Value Heal* [Internet]. 2020;23(1):17–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.11.001>
10. Stafinski T, Menon D, Philippon DJ, McCabe C. Health Technology Funding Decision-Making Processes Around the World. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2011;29(6):475–95. Available from: <https://doi.org/10.2165/11586420-000000000-00000>
11. Drummond M, de Pouvourville G, Jones E, Haig J, Saba G, Cawston H. A Comparative Analysis of Two Contrasting European Approaches for Rewarding the Value Added by Drugs for Cancer: England Versus France. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2014;32(5):509–20.

Available from: <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0144-z>

12. Sampat B, Drummond M. Another Special Relationship? Interactions between Health Technology Policies and Health Care Systems in the United States and the United Kingdom. *J Health Polit Policy Law* [Internet]. 2011 Feb 1;36(1):119–39. Available from: <https://doi.org/10.1215/03616878-1191126>
13. Winquist E, Bell CM, Clarke JTR, Evans G, Martin J, Sabharwal M, et al. An evaluation framework for funding drugs for rare diseases. *Value Heal* [Internet]. 2012;15(6):982–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.009>
14. Maynard A. Health Care Rationing: Doing It Better in Public and Private Health Care Systems. *J Health Polit Policy Law* [Internet]. 2013 Dec 1;38(6):1103–27. Available from: <https://doi.org/10.1215/03616878-2373157>
15. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Heal* [Internet]. 2015;18(6):906–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>
16. EURORDIS. EURORDIS’ position on rare disease research. EURORDIS Rare Dis Eur [www.eurordis.org/publication/eurordis-position-rd-research](http://www.eurordis.org/publication/eurordis-position-rd-research) Accessed April 2020. 2012;1–32.
17. Liu B, He L, He G, He Y. A cross-national comparative study of orphan drug policies in the United States, the European Union, and Japan: Towards a made-in-China orphan drug policy. *J Public Health Policy*. 2010 Dec 1;31:407–20; discussion 420.
18. Loughnot D. Potential Interactions of the Orphan Drug Act and Pharmacogenomics: A Flood of Orphan Drugs and Abuses? *Am J Law Med* [Internet]. 2005 Jun 1;31(2–3):365–80. Available from: <https://doi.org/10.1177/009885880503100210>
19. Côté A, Keating B. What is wrong with orphan drug policies? *Value Heal*. 2012;15(8):1185–91.
20. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: The need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011;6(1):42. Available from: <http://www.ojrd.com/content/6/1/42>
21. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of. *Value Heal* [Internet]. 2018;21:493–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.004>

22. Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD. Evaluating and Valuing Drugs for Rare Conditions: No Easy Answers. *Value Heal* [Internet]. 2018;21(5):547–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.008>
23. Winquist E, Coyle D, Clarke JTR, Evans GA, Seager C, Chan W, et al. Application of a policy framework for the public funding of drugs for rare diseases. *J Gen Intern Med*. 2014;29(SUPPL. 3):774–9.
24. Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(3):264–71.
25. Vadagam P, Kamal KM, Covvey JR, Giannetti V, Mukherjee K. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Lumacaftor/Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis. *J Manag care Spec Pharm*. 2018;24(10):987–97.
26. Summary E. Considerations for the use of lumacaftor and ivacaftor fixed dose combination oral tablets ( Orkambi <sup>TM</sup> ) for the management of persons with cystic fibrosis and two F508del CFTR mutations. 2015;1–23.
27. Marangi M, Pistritto G. Innovative therapeutic strategies for cystic fibrosis: Moving forward to CRISPR technique. *Front Pharmacol*. 2018;9(APR):1–6.
28. CFTR2.org. Clinical and Functional Translation of CFTR. [Internet]. [cited 2020 Sep 2]. Available from: <https://www.cftr2.org/>
29. Foundation CF. What is Cystic Fibrosis. [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 2]. Available from: <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>
30. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, et al. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):214–24.
31. Flume PA, O’Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957–69.
32. Scotet V, Dugu  peroux I, Saliou P, Rault G, Roussey M, Audr  zet M, et al. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis : a 35-year observational study in Brittany , France. 2012;1–7.

33. Mesquita HL De, Guidine AT. Complicações Diagnósticas na Fibrose Cística: métodos Rotina E novas alternativas. 2010;135–41.
34. Foundation CF. PATIENT REGISTRY ANNUAL DATA. 2018;
35. Agrawal A, Agarwal A, Mehta D, Sikachi RR, Du D, Wang J. Nationwide trends of hospitalizations for cystic fibrosis in the United States from 2003 to 2013. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(3):191–8.
36. Seidner M. Modulator Treatments for Cystic Fibrosis: Effectiveness and Value Draft Evidence Report. 2020;1–13. Available from: <http://www.icer-review.org/about/support/>.
37. Kapoor H, Koolwal A, Singh A. Ivacaftor: A novel mutation modulating drug. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(11):SE01–5.
38. Bulloch MN, Hanna C, Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F580del CFTR mutation. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Oct 3;10(10):1055–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1378094>
39. Care WC. Impact of Walgreens Connected Care ® Cystic Fibrosis program on adherence and quality of life for enrolled CF patients. 2013;
40. Drug A, Consortium SM. lumacaftor 200mg, ivacaftor 125mg film-coated tablet (Orkambi ®) SMC No. (1136/16) Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd 08. 2016;(April):1–12.
41. Haute Autorité de Santé. Avis d'Efficiencia: ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) VERTEX PHARMACEUTICALS. 2016; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/orkambi\\_10052016\\_avis\\_efficiencia.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/orkambi_10052016_avis_efficiencia.pdf)
42. Lumacaftor – ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. 2020;(July 2016).
43. National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of Ivacaftor ( Kalydeco™ ) for the treatment of cystic fibrosis in patients age 6 years and older who have the G551D mutation. 2013;(January).
44. Barbieri M, Drummond MF, Junoy JP, Gómez MAC, García FJB, Segura PB, et al. Critical appraisal of pharmacoeconomic studies comparing TNF- $\alpha$  antagonists for rheumatoid arthritis treatment. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2007;7(6):613–26.
45. Haute Autorité de Santé. Choices in Methods for Economic Evaluation: A Methodological

- Guide. Haute Aut Sante. 2012;(October):1–55.
46. Scottish Medicines Consortium NS. Working with SMC – A Guide for Manufacturers. 2015;2017(April 2017):1–11.
  47. Health Information and Quality Authority. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. Heal Inf Qual Auth [Internet]. 2014;(February):1–83. Available from: <https://www.hiqa.ie/publications/guidelines-economic-evaluation-health-technologies-ireland>
  48. The National Institute for Health and Care. Guide to the methods of technology appraisal. Nice [Internet]. 2018;(April 2013):1–93. Available from: <http://doi.org/10.1183/13993003.01815-2018>
  49. Tennant L M-WK. Assessment of emerging therapies for cystic fibrosis [Internet]. HTA Quarterly. Available from: <https://www.xcenda.com/insights/htaq-winter-2019-emerging-therapies-for-cystic-fibrosis>
  50. Vertex Pharmaceuticals. Vertex Announces Reimbursement of Cystic Fibrosis Medicines SYMDEKO® (tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) for Eligible Patients Ages 12 and Older, and ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) in Children Ages 2 to 5, With Certain CFTR Mutations in Australia | Vert. 2019; Available from: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-reimbursement-cystic-fibrosis-medicines>
  51. Vertex Pharmaceuticals. French Authorities Approve National Reimbursement of ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) for Eligible People Ages Two and Older With Cystic Fibrosis | Vertex Pharmaceuticals. 2019;(ii). Available from: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/french-authorities-approve-national-reimbursement-orkambi>
  52. Scheffer M, Markus K. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title. 2016;(June):3345–56.

## Anexos

### A.1. Tabela-resumo das principais características dos relatórios de avaliação económica do Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)

	Escócia (40)	França (41)	Inglaterra (42)	Irlanda (52)
<b>Data da publicação</b>	08.04.2016	10.05.2016	27.07.2016	06.2016
<b>Avaliador</b>	SMC	HAS	NICE	NCPE
<b>Fármaco</b>	Orkambi®	Orkambi®	Orkambi®	Orkambi®
<b>Fabricante</b>	Vertex Pharmaceuticals	Vertex Pharmaceuticals	Vertex Pharmaceuticals	Vertex Pharmaceuticals
<b>Dosagem</b>	Dois comprimidos, cada um contendo lumacaftor 200 mg e ivacaftor 125 mg, administrados por via oral a cada doze horas	Dois comprimidos, cada um contendo lumacaftor 200 mg e ivacaftor 125 mg, administrados por via oral a cada doze horas	Dois comprimidos, cada um contendo lumacaftor 200 mg e ivacaftor 125 mg, administrados por via oral a cada doze horas	Dois comprimidos, cada um contendo lumacaftor 200 mg e ivacaftor 125 mg, administrados por via oral a cada doze horas
<b>População em estudo</b>	Doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que são homocigóticos para a mutação F508del do gene CFTR	Doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que são homocigóticos para a mutação F508del do gene CFTR	Doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que são homocigóticos para a mutação F508del do gene CFTR	Doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que são homocigóticos para a mutação F508del do gene CFTR

<b>Comparador</b>	Tratamento suporte	Tratamento suporte	Tratamento suporte	Tratamento suporte
<b>Fonte dos dados de segurança e eficácia</b>	RCTs TRAFFIC, TRANSPORT e PROGRESS	RCTs TRAFFIC, TRANSPORT e PROGRESS	RCTs TRAFFIC, TRANSPORT e PROGRESS	RCTs TRAFFIC, TRANSPORT e PROGRESS
<b>Horizonte temporal</b>	Vida do doente	Vida do doente	Vida do doente	Vida do doente
<b>Inputs do modelo</b>	Idade, género, índice de peso ajustado à idade e ppFEV1	Idade, género, índice de peso ajustado à idade, insuficiência pancreática (sim ou não), níveis de FEV <sub>1</sub> , número de exacerbações pulmonares (assumido como zero para todos os doentes), diabetes (sim ou não) e infeções por <i>S aureus</i> e <i>B cepacia</i> (sim ou não)	Idade, género, índice de peso ajustado à idade, insuficiência pancreática (sim ou não), níveis de FEV <sub>1</sub> , número de exacerbações pulmonares (assumido como zero para todos os doentes), diabetes (sim ou não) e infeções por <i>S aureus</i> e <i>B cepacia</i> (sim ou não)	Idade, género, índice de massa ajustado à idade, ppFEV <sub>1</sub> , insuficiência pancreática (sim), diabetes (sim ou não) e infeção (sim ou não).
<b>ICER do caso de estudo</b>	£310,879/QALY	€ 574,390 /QALY	£218,248/QALY	€ 369,141/QALY
<b>Recomendação</b>	A tecnologia não foi considerada custo-efetiva	A tecnologia não foi considerada custo-efetiva	A tecnologia não foi considerada custo-efetiva	A tecnologia não foi considerada custo-efetiva