

NOTA TÉCNICA Nº 918/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº 5001617-78.2024.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 23/02/2024
- 1.5. Data da Resposta: 11/03/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 08/06/2002 – 21 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Fibrose Cística – CID10 E84.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

TRIKAFTA

TRIKAFTA (ELEXACAFOR 50MG + TEZACAFTOR 25MG + IVACAFOTR 37,5MG E 75MG CO-EMBALADOS)

- 4.2. Princípio Ativo: TEZACAFTOR, ELEXACAFTOR, IVACAFTOR
- 4.3. Registro na ANVISA: 1382300050029
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: NÃO
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:
 - Ivacaftor (Kalydeco): registro na ANVISA e avaliação favorável CONITEC;
 - Ivacaftor + Lumacaftor (Orkambi): registro na ANVISA e avaliação desfavorável pela CONITEC;
 - Ivacaftor + Tezacaftor (Symdeko): registro na ANVISA e avaliação desfavorável pela CONITEC;
 - Terapia tripla (Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor = Trikafta) Com registro ANVISA. Sem avaliação CONITEC.

De acordo como Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Portaria Conjunta nº 25, de 27 de dezembro de 2021) são previstos para tratamento: alfadornase, tobramicina, pancreatina, ivacaftor e transplante.

- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: NÃO
- 4.7. Denominação genérica: TEZACAFTOR, ELEXACAFTOR, IVACAFTOR
- 4.8. Laboratório: VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

4.9. Recomendações da CONITEC: Trikafta foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e recebeu recomendação favorável à incorporação no SUS por trazer benefícios clínicos importantes, como a melhora da função pulmonar, do estado nutricional do paciente, com conseqüente redução das internações hospitalares, retirada do paciente da fila de transplante pulmonar e melhora da qualidade e expectativa de vida em agosto de 2023.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A fibrose cística é uma doença causada por mutações genéticas que levam à produção, por alguns órgãos, de secreções mais espessas do que deveriam ser. O principal órgão acometido é o pulmão. A produção de muco espesso aumenta o risco de infecções bacterianas de repetição e destruição do parênquima pulmonar.

O tratamento da doença é baseado no uso de terapias inalatórias que objetivam fluidificar o muco, além de tratamento das infecções pulmonares. O acometimento de outros órgãos, como o pâncreas, pode levar a outras terapias, como reposição de enzimas pancreáticas.

Na última década, houve o surgimento de medicações novas, chamadas de moduladoras da proteína CFTR (envolvida no mecanismo básico da doença). Existem quatro destas medicações até o momento: Kalydeco, Symdeko, Orkambi e Trikafta. Cada uma delas tem uma indicação específica, guiada principalmente pela mutação genética carregada pela pessoa doente.

Trikafta é um medicamento que representa uma tripla terapia para fibrose cística, consistindo em elexacaftor, tezacaftor e o ivacaftor. A aprovação pela ANVISA ocorreu entre fevereiro e março de 2022. Ainda não há parecer disponível emitido pela CONITEC a respeito da incorporação do medicamento no SUS.

A bula aprovada pela ANVISA aponta que a indicação do medicamento é para:

- crianças com 6 anos ou mais de idade com pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A bula do medicamento cita estudos designados como:

- 445-102: gerou a publicação de Middleton PG et cols, 2019
- 445-103: gerou a publicação de Heijerman HGM et cols, 2019
- 445-104: gerou a publicação de Barry PJ et cols, 2021
- 445-105: representa a revisão sistemática publicada por Southern KW et cols, 2020
- 445-106: gerou a publicação de Zemanick ET et cols, 2021

Todos os estudos citados na bula representam estudos relevantes para compreensão do benefício do medicamento e foram analisados para a elaboração deste parecer.

Uma revisão sistemática publicada pelo grupo Cochrane em 2020, tendo como autores Southern KW et cols indica que o genótipo desses participantes era F508del/F508del ou F508del/MF (mínima função). Eles incluíram 19 ensaios clínicos com 2959 participantes. Porém, apenas 5 ensaios clínicos com 775 participantes foram submetidos à terapia com três agentes (como na droga Trikafta) e poucos desses estudos foram com a droga Trikafta. Sendo assim, como são poucos estudos, a análise individual deles se torna interessante.

Os dados analisados na revisão sistemática com meta-análise indicam que a terapia tripla em relação ao placebo ou terapias com menos drogas alcançou:

- Melhora em um domínio (respiratório) de qualidade de vida em um prazo avaliado de até cerca de 6 meses (24 semanas)
- Melhora nos valores de VEF1 em um prazo avaliado de até cerca de 6 meses (24 semanas)
- Maior tempo até a primeira exacerbação pulmonar em um prazo avaliado de até cerca de 6 meses (24 semanas)
- Baixa taxa de eventos adversos

O estudo de Middleton PG et cols, 2019, é um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado.

- Critérios de inclusão foram: crianças de 12 anos de idade ou mais com fibrose cística e genética de F508del/MF; VEF1 entre 40 e 90%; doença estável nos últimos 28 dias.
- Principais critérios de exclusão foram: cirrose significativa com ou sem hipertensão portal; transplante de órgão sólido ou hematológico; abuso de drogas ilícitas ou álcool no passado; história de hemólise; alterações de hemoglobina, bilirrubina, transaminases, canaliculares, função renal; infecções de vias aéreas nos últimos 28 dias; infecções pulmonares prévias associadas com pior prognóstico (por exemplo, Burkholderia spp, Mycobacterium abscessus).
- Número de pacientes recrutados com dados analisados: 403
- Terapia estudada e comparador: terapia tripla ou placebo durante 24 semanas; após isso, eles poderiam permanecer em um período de extensão do estudo por 96 semanas, no qual o estudo deixava de ser duplo-cego.
- Desfecho primário do estudo foi uma mudança absoluta no valor (percentual) VEF1 predito dentro de 4 semanas.
- Resultado sobre o desfecho primário: dentro de 4 semanas, o grupo que recebeu a terapia tripla teve incremento de 13,8% da VEF1
- Desfechos secundários:
- O incremento da VEF1 persistiu até 24 semanas

- Houve menor taxa de exacerbações pulmonares em 24 semanas (0,37 95% IC 0,25 a 0,55)
- Houve incremento de qualidade de vida em um domínio respiratório em 24 semanas (20,2 95% IC 17,5 a 23)
- Não houve incremento relevante de eventos adversos ou algum tipo de evento adverso grave relacionado com o medicamento

O estudo de Heijerman HGM et cols, 2019, é um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado.

- Critérios de inclusão foram: crianças de 12 anos de idade ou mais com fibrose cística e genética de F508del/F508del; VEF1 entre 40 e 90%; doença estável.
- Principais critérios de exclusão foram: cirrose significativa com ou sem hipertensão portal; transplante de órgão sólido ou hematológico; infecções pulmonares prévias associadas com pior prognóstico.
- Número de pacientes recrutados com dados analisados: 107
- Terapia estudada e comparador: terapia tripla ou terapia dupla (ivacaftor com tezacaftor) por 4 semanas
- Desfecho primário do estudo foi uma mudança absoluta no valor (percentual) do VEF1 predito dentro de 4 semanas.
- Resultado sobre o desfecho primário: dentro de 4 semanas, o grupo que recebeu a terapia tripla teve incremento de 10% da VEF1 (95% IC 7,4 a 12,6)
- Desfechos secundários:
- Houve incremento de qualidade de vida em um domínio respiratório em 4 semanas (17,4 95% IC 11,8 a 23)
- Não houve incremento relevante de eventos adversos ou algum tipo de evento adverso grave relacionado com o medicamento

O estudo de Barry PJB et cols, 2021, é um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado.

- Critérios de inclusão foram: crianças de 12 anos de idade ou mais com fibrose cística e genética de F508del em heterozigose; VEF1 entre 40 e 90%; doença estável.
- Principais critérios de exclusão foram: cirrose significativa com ou sem hipertensão portal; transplante de órgão sólido ou hematológico; infecções pulmonares prévias associadas com pior prognóstico.
- Desfecho primário do estudo foi uma mudança absoluta no valor (percentual) do VEF1 predito dentro de 8 semanas.
- Número de pacientes recrutados com dados analisados: 258
- Terapia estudada e comparador: terapia tripla ou terapia dupla (ivacaftor ou tezacaftor-ivacaftor) por 4 semanas

- Resultado sobre o desfecho primário: dentro de 4 semanas, o grupo que recebeu a terapia tripla teve incremento de 3,5% da VEF1 (95% IC 2,2 a 4,7)

Alguns estudos de fase 1 e 2 indicaram que a terapia tripla é segura e possivelmente eficaz para a população pediátrica mais jovem, a partir dos 6 anos de idade. Por conta disso, algumas diretrizes, decisões governamentais e bulas podem indicar uma diferença na idade da população que teria indicação formal do medicamento.

A agência NICE (Reino Unido) ainda não emitiu um parecer final sobre o uso de Trikafta (lá comercializado como Kaftrio) em pacientes com fibrose cística. No momento, a diretriz de manejo de pacientes com fibrose cística não prevê o uso do medicamento.

A agência CADTH (Canadá) indicou que o uso do Trikafta é reembolsado em alguns casos. Eles também indicaram que o medicamento deveria reduzir o seu preço em, pelo menos, 90% para ser considerado custo-efetivo - trabalhando com uma margem de 50 mil dólares canadenses por QALY (quality-adjusted life-year). Para obter reembolso, pacientes devem respeitar as seguintes características:

- Pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais e que possuem pelo menos uma mutação F508del
- VEF1 menor que 90% no início do uso do medicamento
- Uma das seguintes características indicando que houve de fato melhoria após 6 meses do uso do medicamento:
 - Aumento de, pelo menos, 5% do VEF1
 - Redução no número de exacerbações pulmonares ou número de dias necessários de antibióticos prescritos por exacerbação pulmonar
 - Redução da hospitalização
 - Ausência de perda do índice de massa corporal
 - Melhora de, pelo menos, 4 pontos na escala CFQ-R (domínio respiratório de qualidade de vida)

No Brasil, o Sistema Único de Saúde assume como seus Princípios e Diretrizes: Universalidade, Equidade, Integralidade, Descentralização e Regionalização, e Participação da Comunidade. Por meio da Anvisa, o medicamento foi liberado para ser utilizado no Brasil, mas ainda não há uma conduta ou um parecer determinado pelas instâncias do nosso país, tal como Ministério da Saúde ou CONITEC, que norteie as decisões prescritivas e de abrangência do SUS para custeio da medicação, o que deve resultar em um número gradativo de ações judiciais até que isso ocorra. Países com sistemas de saúde que compartilham algumas das características do SUS, tal como França, Reino Unido e Canadá ainda não determinaram em definitivo as suas estratégias ou possuem uma estratégia de se reavaliar a persistência do medicamento após um determinado prazo específico para daí se decidir pela persistência ou não do medicamento.

No ano de 2019, existiam no Brasil, 5.773 pacientes com fibrose cística cadastrados em centros de referência. Pode-se estimar que cerca de 70% (4.041 pessoas) deles com idade acima de 6 anos. Dados nacionais indicam ainda que entre os indivíduos que fizeram genotipagem, 51,9% apresentam uma cópia da variante F508del. Sendo assim, podemos estimar cerca de 2.097 pacientes com 6 anos de idade ou mais e com, pelo menos, uma mutação no gene F508del (características aprovadas pela ANVISA para indicar o Trikafta).

Para melhor compreender a questão que se coloca, pode-se realizar uma **simplificada** estimativa de gastos nacionais com a medicação em questão. O preço máximo do Trikafta no Brasil determinado pela CMED é em torno de R\$ 121.343,10 por mês. A prescrição do Trikafta para 2.097 pessoas representaria um custo mensal aproximado de R\$ 254.456.271,00. Anualmente, o valor estimado seria de R\$ 3.053.477.772,00.

Para efeitos comparativos, o maior hospital público do país, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, durante o ano de 2019, teve receita de 2,6 bilhões de reais para gerir 9 instituições hospitalares, cerca de 20 mil colaboradores, 105 salas cirúrgicas e 2.500 leitos, realizando cerca de 1,4 milhões de consultas ambulatoriais, 184 mil atendimentos de urgência, 12 milhões de exames laboratoriais, 70 mil internações e 47 mil cirurgias.

Os autores Tice JA et cols, 2021, analisaram a custo-efetividade do medicamento na realidade dos EUA. Eles observaram que o uso do Trikafta associado com o melhor tratamento de suporte possível representava um custo por QALY (quality-adjusted life year) entre USD 1.050.000 e USD 1.160.000; um custo por evLYG (equal value life-year gained) entre USD 990.000 e USD 1.230.000. Como esses valores ultrapassam significativamente uma custo-efetividade, os autores indicaram que a empresa produtora do Trikafta deveria reduzir o custo do medicamento e torná-lo mais apropriado aos benefícios encontrados com seu uso até o momento.

O PIB per capita brasileiro de 2019 consultado na página do IBGE foi de R\$ 35.161,70. Tipicamente, um medicamento que apresenta adequada relação entre custo e efetividade é aquele que custa até 2-3 vezes o valor do PIB per capita. Portanto, nessa perspectiva simplificada de estimativa de custos, pode-se notar que o medicamento em custos absolutos representa um incremento muito significativo ao sistema de saúde e que não se alcança um limiar apropriado de custo-efetividade. Isso pode ser modificado de acordo com o valor estabelecido para comercialização do medicamento no país.

5.3. Parecer

- () Favorável
(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O medicamento tem algum grau de benefício clínico nos estudos disponíveis até o momento. Contudo, o seu elevado custo diante de uma perspectiva limitada de benefício não estabelece um parâmetro apropriado de custo-efetividade numa perspectiva populacional.

Uma análise mais ampla sobre custo-efetividade é realizada pela CONITEC, quando também pode haver uma discussão de custos para que medicamentos alcancem uma margem de custo-efetividade. Ata da 121ª reunião ordinária da CONITEC, em agosto de 2023, indica que houve recomendação final de incorporação do medicamento (https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2023/Pauta121ReuniaoMedicamentos.pdf). O próprio site do governo reafirma isso indicando nessa ação um plano de aprimoramento do SUS (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/agosto/conitec-recomenda-incorporacao-de-medicamento-no-sus-que-pode-mudar-o-tratamento-da-fibrose-cistica-no-brasil>). No entanto, o parecer técnico ainda não está disponível para consulta. Sem isso, não é possível determinar os critérios de inclusão e exclusão que serão adotados para prescrição do medicamento.

Os ensaios clínicos que demonstram benefício do medicamento excluíram pacientes mais graves e com infecções crônicas relacionadas com pior prognóstico, uma vez que isso poderia afetar negativamente os resultados esperados com o medicamento. Infelizmente, muitos pacientes possuem esses fatores de pior prognóstico.

A partir da análise comparativa entre processos de solicitação do medicamento Trikafta, pode-se questionar a existência de um potencial conflito entre indústrias farmacêuticas, equipes médicas assistenciais e a judicialização de pedidos de Trikafta.

Ressalta-se que a fibrose cística é uma doença crônica progressiva. Nenhum medicamento, incluindo o Trikafta, é capaz de promover a cura da doença ou de modificar o seu curso clínico de forma radical.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- () SIM, com potencial risco de vida
() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2023/Pauta121ReuniaoMedicamentos.pdf
2. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/agosto/conitec-recomenda-incorporacao-de-medicamento-no-sus-que-pode-mudar-o-tratamento-da-fibrose-cistica-no-brasil>
3. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

4. UpToDate: Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators
5. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-627-de-24-de-fevereiro-de-2022-383105137>
6. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351254526202191/>
7. <https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiJlbnV9shXm6jPga2lBy84OoTmOQ/?Authorization=joXNjQ4NjM4NTgxQ.OJWTmQMoPBv5GLUHSDvcLX9lZbXR84ssPIHjymABd2NAFvF73nt-jo8uF8gEnriV9shXm6jPga2lBy84OoTmOQ/?Authorization=>
8. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 17;12:CD010966.
9. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, Plant BJ, Prais D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Uluer A, McKee CM, Robertson S, Shilling RA, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Rowe SM; VX16-659-101 Study Group. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018 Oct 25;379(17):1599-1611. doi: 10.1056/NEJMoa1807119. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30334693; PMCID: PMC6277022.
10. [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(18\)30124-3/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30124-3/pdf)
11. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, Sass LA, Tullis E, McKee CM, Moskowitz SM, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar JL; VX16-445-001 Study Group. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018 Oct 25;379(17):1612-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1807120. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30334692; PMCID: PMC6289290.
12. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 31679946; PMCID: PMC7571408.
13. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31697873; PMCID: PMC7282384.

14. Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Fischer R, De Boeck K, Sawicki GS, Chang P, Paz-Diaz H, Rubin JL, Yang Y, Hu X, Pasta DJ, Millar SJ, Campbell D, Wang X, Ahluwalia N, Owen CA, Wainwright CE; VX14-661-110 study group. Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):733-746. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30510-5. Epub 2021 Feb 10. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Apr;9(4):e38. PMID: 33581080.
15. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni D; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815-825. doi: 10.1056/NEJMoa2100665. PMID: 34437784.
16. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, McNally P, Ramsey BW, Rayment JH, Rowe SM, Tullis E, Ahluwalia N, Chu C, Ho T, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Waltz D, Weinstock TG, Xuan F, Wainwright CE, McColley SA. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jun 15;203(12):1522-1532. doi: 10.1164/rccm.202102-0509OC. PMID: 33734030; PMCID: PMC8483230.
17. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10277/documents>
18. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/chapter/Recommendations#pulmonary-monitoring-assessment-and-management>
19. <https://www.cadth.ca/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-and-ivacaftor>
20. Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, Seidner M, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Feb;27(2):276-280. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.2.276. PMID: 33506736.
21. Soares PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2017 May 18;33(4):e00040717.
22. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *J Bras Econ Saúde* 2016; 8:58-60
23. https://www.hc.fm.usp.br/images/pdf/superintendencia/relatorios/Relatorio_Atividades_HC_2019.pdf
24. http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2019.pdf
25. <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>



Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP