

DOSSIÊ PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

**PREPARADO PARA O MINISTÉRIO DA
SAÚDE – CONITEC**

**ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR
E IVACFTOR PARA O TRATAMENTO DE
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA COM
6 ANOS DE IDADE OU MAIS COM AO
MENOS UMA MUTAÇÃO F508DEL NO
GENE REGULADOR DE CONDUÇÃO
TRANSMEMBRANA DE FIBROSE CÍSTICA**

Dezembro de 2022



SUMÁRIO EXECUTIVO

TECNOLOGIA: Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor) é indicado para o tratamento da Fibrose Cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação *F508del* no gene regulador da condutância transmembrana na fibrose cística (CFTR), aprovado pela Agência Brasileira de Vigilância Sanitária (Anvisa) em março de 2022. O medicamento está disponível na apresentação de comprimidos (combinação de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg; co-embalados com ivacaftor 150 mg ou, para indivíduos com peso inferior a 30 kg, combinação de elexacaftor 50 mg, tezacaftor 25 mg e ivacaftor 37,5 mg; co-embalado com ivacaftor 75 mg), tomado por via oral juntamente com alimentos que contenham gordura.

INDICAÇÃO: Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor) é indicado para o tratamento da FC em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação *F508del* no gene CFTR.

INTRODUÇÃO E NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS: A FC é uma doença rara grave que afeta crianças causando redução significativa da qualidade de vida, com poucas alternativas terapêuticas disponíveis no sistema público de saúde brasileiro até o momento. O gene CFTR, que codifica uma proteína reguladora da condutância transmembrana do íon cloreto, é afetado. Na FC, essa proteína está ausente ou sua atividade é reduzida. A doença afeta vários sistemas do corpo, porém a manifestação primária é a respiratória. O envolvimento pulmonar causado por inflamação persistente e infecções respiratórias é responsável pelo aumento da morbimortalidade dos pacientes. Historicamente, o tratamento da FC era baseado no controle dos sintomas. Uma mudança de paradigma ocorreu com o surgimento de medicamentos que atuam na causa da doença, os moduladores da função da proteína CFTR. A aprovação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com 6 anos de idade ou mais com pelo menos uma mutação *F508del*-CFTR fornece uma terapia altamente eficaz que atua na causa subjacente da FC.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS: O tratamento com ELX/TEZ/IVA foi avaliado por diversos estudos, tanto em contextos clínicos quanto em estudos do mundo real. No cenário clínico, os estudos 102, 103, 104 e 109 forneceram evidências sobre a eficácia clínica e a segurança de ELX/TEZ/IVA em pacientes com FC com idade igual ou superior a 12 anos, enquanto os estudos 106 e 116 foram conduzidos para reproduzir esse benefício para a população de 6 a 11 anos, ambos para pacientes com FC com pelo menos uma mutação *F508del*-CFTR. Foi relatado que ELX/TEZ/IVA foi considerado seguro e bem tolerado, proporcionando benefícios clínicos sem precedentes e melhorias no percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF₁) e exacerbações pulmonares. Além disso, os estudos também mostraram benefícios significativos em relação à qualidade de vida (pontuações do Domínio Respiratório Revisado do Questionário de Fibrose Cística - CFQ-R RD), índice de massa corporal (IMC) e níveis de cloreto



no suor. Os dados de seguimento de longo prazo para a função pulmonar (ppVEF1) indicam que não há perda da função pulmonar para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA, o que é inédito para qualquer modulador de CFTR. Outros estudos também mostraram que o ELX/TEZ/IVA foi associado à uma redução no uso de recursos de saúde, compreendendo diminuição de hospitalizações, uso de antibióticos, oxigenoterapia, ventilação não invasiva e necessidade de transplante pulmonar.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA: Foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade com intuito de avaliar a relação custo-efetividade de ELX/TEZ/IVA usado em combinação com o tratamento padrão para pacientes com FC de 6 anos de idade ou mais com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. Observou-se que ELX/TEZ/IVA, na população ponderada, resultou em uma sobrevida mediana incremental prevista de 6,04 anos no cenário com taxa de desconto e de 30,2 anos no cenário sem taxa de desconto quando comparado ao tratamento padrão (idade média de morte 69,2 vs 32,2 anos, respectivamente). O tratamento também forneceu AVAQ (Anos de Vida Ajustados por Qualidade) incrementais de 7,1 com taxa de desconto (32 sem taxa de desconto), resultando em um custo por ano de vida ganho de R\$ 912.013 e um custo por AVAQ ganho de R\$ 771.132 (com taxa de desconto). Devido à condição crônica e ao longo benefício de sobrevida, a Vertex propôs uma análise de cenário de com taxas de desconto de 5,0% para custo e 1,5% para desfechos de saúde, resultando em uma RCEI (Razão de Custo-Efetividade Incremental) para o ELX/TEZ/IVA de R\$ 293.551 por AVAQ ganho ou R\$ 319.423 por anos de vida ganho. Esses resultados demonstram um importante ganho em termos de sobrevida ajustada pela qualidade para a população com FC.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário com objetivo de avaliar o reembolso de ELX/TEZ/IVA para pacientes com FC com 6 anos de idade ou mais com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. A incorporação do ELX/TEZ/IVA ao Sistema Único de Saúde (SUS) resultou em um impacto orçamentário incremental variando de R\$ 354-431 milhões por ano.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: A FC é uma doença genética autossômica multissistêmica grave com sobrevida reduzida e qualidade de vida prejudicada desde a infância. Esta enfermidade resulta em um comprometimento pulmonar significativo, que é exacerbado em faixas etárias mais avançadas. Demonstrou-se que quanto mais precocemente for iniciado o tratamento com ELX/TEZ/IVA, melhor o resultado para o paciente, o que se traduz em melhor função pulmonar, menos sintomas limitantes e melhor estado nutricional e qualidade de vida. Por sua vez, isso se correlaciona com uma diminuição nas hospitalizações, na carga de tratamento, nas exacerbações pulmonares e nas taxas de transplante de pulmão. Adicionalmente, o modelo de custo-efetividade mostra um aumento significativo na sobrevida, promovendo uma longevidade próxima aos indivíduos sem a doença, com mais de 3 décadas de anos de vida ganhos (não descontados), resultado nunca observado para a trajetória de cuidado na FC. O ELX/TEZ/IVA



promove a possibilidade de oferta de moduladores CFTR a um leque maior de pacientes, cujas necessidades ainda se mantêm, e que não estão atualmente cobertos pelo ivacaftor (IVA), sendo também recomendado pelas mais recentes diretrizes clínicas nacionais e internacionais. A Vertex está empenhada em garantir acesso amplo e sustentável para todos os pacientes elegíveis no Brasil e vem discutindo com o departamento de Monitoramento do Horizonte Tecnológico desde março de 2022, para encontrar uma maneira comum de melhorar o acesso aos pacientes. O ELX/TEZ/IVA já é reembolsado por diversas Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no mundo, agregando seu valor à maior parte do sistema de saúde com cobertura universal, como no Brasil.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS	5
LISTA DE ABREVIações.....	7
1. INTRODUÇÃO	9
1.1 CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA	9
1.2 DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA.....	14
1.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	15
1.4 CARGA DE DOENÇA E NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	17
1.5 TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA	22
1.5.1 <i>Tratamento Farmacológico</i>	22
1.5.2 <i>Terapia de Suporte</i>	24
1.6 DIRETRIZES CLÍNICAS.....	25
1.6.1 <i>Diretriz do consenso clínico canadense para iniciação, monitoramento e descontinuação de terapias moduladoras de CFTR para pacientes com Fibrose Cística (76)</i>	25
1.6.2 <i>Sociedade Europeia de Fibrose Cística (70)</i>	25
1.6.3 <i>Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística (PCDT) nacional (3)</i>	26
1.6.4 <i>Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, SBPT (2022) (77)</i>	27
2. INFORMAÇÕES DO TRIKAFTA	28
2.1 RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.....	28
2.2 INDICAÇÃO	28
2.3 POSOLOGIA.....	28
2.4 PROPOSTA DE PREÇO	29
3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	30
3.1 OBJETIVO.....	30
3.2 PERGUNTA DE PESQUISA.....	30
3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	31
3.3.1 <i>Crítérios de inclusão</i>	31
3.3.2 <i>Crítério de exclusão</i>	31
3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS.....	31
3.4.1 <i>Seleção dos estudos</i>	32
3.4.2 <i>Extração de dados</i>	32
3.5 QUALIDADE METODOLÓGICA	33
3.6 CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	33
3.7 RESULTADOS	34
3.7.1 <i>Seleção dos artigos</i>	34
3.7.2 <i>Descrição dos Estudos Seleccionados</i>	35
3.7.2.1 <i>Revisões Sistemáticas da Literatura</i>	35
DAGENAIS ET AL. (2020) (78).....	35
GRAMEGNA ET AL. (2020) (83).....	36
WANG ET AL. (2022) (86)	37
3.7.2.2 <i>Ensaio Clínicos Randomizados</i>	44
3.7.2.3 <i>Estudos observacionais</i>	50
3.7.2.4 <i>Evidência adicional</i>	59
3.7.3 <i>Avaliação da qualidade</i>	61
3.7.3.1 <i>Ferramenta Cochrane</i>	61
3.7.3.2 <i>Ferramenta AMSTAR-2</i>	63

3.7.3.3	Ferramenta ROBINS-I.....	64
3.7.4	Certeza da evidência.....	66
4.	ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	68
4.1	OBJETIVOS.....	69
4.2	MÉTODOS.....	69
4.2.1	<i>Perspectiva</i>	69
4.2.2	<i>Horizonte temporal</i>	69
4.2.3	<i>Comparadores</i>	69
4.2.4	<i>Desconto e Análise de Cenários</i>	69
4.2.5	<i>Estrutura do Modelo</i>	70
4.2.6	<i>Inputs do modelo</i>	72
4.2.6.1	Prevalência do genótipo.....	72
4.2.6.2	Mortalidade.....	72
4.2.6.3	<i>Derivação da Função de Sobrevida para pacientes com FC</i>	73
4.2.6.4	Relacionando as características individuais do paciente com a sobrevida.....	74
4.2.6.5	Estimativa de sobrevida da população.....	75
4.2.7	<i>Perfil dos pacientes</i>	76
4.2.7.1	População Heterozigótica F/MF.....	76
4.2.7.2	População Homozigótica F/F.....	76
4.2.7.3	População Heterozigótica F/Gating.....	77
4.2.7.4	População Heterozigótica F/RF.....	77
4.2.8	<i>Progressão da doença e efeito do tratamento</i>	77
4.2.8.1	Atualização das características dos pacientes.....	77
	ppVEF1.....	78
	Aumento agudo de ppVEF1.....	78
	Declínio de ppVEF1 em longo prazo.....	79
	Exacerbações pulmonares.....	81
	Escore-z de peso e idade.....	82
	Diabetes.....	85
4.2.8.2	<i>Descontinuação e adesão ao tratamento</i>	86
	Descontinuação do tratamento.....	86
	Adesão ao tratamento.....	87
4.2.8.3	Transplante de pulmão.....	88
4.2.8.4	Eventos adversos.....	89
4.2.9	<i>Custos</i>	90
4.2.9.1	Custo anual de tratamentos.....	90
4.2.9.2	Custos de monitoramento.....	91
4.2.9.3	Custos dos transplantes de pulmão.....	94
4.2.9.4	Custo de eventos adversos.....	95
4.2.10	<i>Valores de Utilidade</i>	96
4.2.10.1	Regressão de Utilidades.....	96
4.2.10.2	Desutilidade por exacerbação pulmonar.....	97
4.2.10.3	Incremento de utilidade específica do tratamento.....	97
4.2.10.4	Utilidades pós-transplante pulmonar.....	98
4.2.11	<i>Análises de sensibilidade</i>	99
4.2.11.1	Análise de sensibilidade determinística.....	99
4.2.11.2	Análise de sensibilidade probabilística.....	99
4.3	RESULTADOS.....	99
4.3.1	<i>Valor global de ELX/TEZ/IVA na população elegível</i>	99
4.3.1.1	Sobrevida.....	99
4.3.1.2	Severidade da Doença.....	100
4.3.1.3	Custo-Efetividade.....	101
4.3.2	<i>Resultado por genótipo</i>	104
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	106

5.1	OBJETIVO.....	107
5.2	MÉTODOS.....	107
5.2.1	<i>Perspectiva</i>	107
5.2.2	<i>Comparador</i>	107
5.2.3	<i>População (demanda aferida)</i>	107
5.2.3.1	Ajuste de crescimento populacional.....	107
5.2.3.2	Marketshare e taxa de descontinuação.....	108
5.2.4	<i>Custos</i>	110
5.3	RESULTADOS	111
6.	AVALIAÇÕES POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	113
6.1	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) – REINO UNIDO	113
6.2	CANADIAN AGENCY FOR DRUGS & TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) - CANADÁ	113
6.3	PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) - AUSTRÁLIA.....	113
6.4	SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC) - ESCÓCIA	114
6.5	HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) - FRANÇA	114
6.6	AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) - ITÁLIA.....	114
6.7	GEMEINSAME BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) - ALEMANHA	114
7.	JUSTIFICATIVA DA PROPOSTA	116
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
9.	REFERÊNCIAS.....	122
	APÊNDICE I: ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE LEITURA COMPLETA E MOTIVOS DE EXCLUSÃO.....	135
	ANEXO I: RACIONAL DE AJUSTE POR IDADE SEGUNDO REBRAFC 2019	136
	ANEXO II: BULA.....	1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manifestações clínicas da fibrose cística.....	9
Figura 2. Classes de mutações de proteínas.	11
Figura 3. Triagem neonatal e diagnóstico de fibrose cística.	14
Figura 4. Fluxograma de seleção de artigos.	34
Figura 5. <i>Forest plot</i> de ppVEF1 da terapia de combinação tripla <i>versus</i> placebo triplo em pacientes com genótipo F/MF	39
Figura 6. <i>Forest plot</i> da concentração de cloreto no suor da terapia de combinação tripla <i>versus</i> placebo triplo em pacientes com genótipo F/MF.	39
Figura 7. <i>Forest plot</i> do CFQ-R da terapia de combinação tripla <i>versus</i> placebo triplo para pacientes com genótipo F/MF	39
Figura 8. <i>Forest plot</i> de ppVEF ₁ da terapia de combinação tripla <i>versus</i> controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para F/F.	40
Figura 9. <i>Forest plot</i> da concentração de cloreto no suor da terapia de combinação tripla <i>versus</i> controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para F/F.	41
Figura 10. <i>Forest plot</i> do CFQ-R da terapia de combinação tripla <i>versus</i> controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para F/F.	41
Figura 11. <i>Forest plot</i> de qualquer evento adverso da terapia de combinação tripla <i>versus</i> (A) placebo triplo em mutações F/MF e (B) controle ativo em todas as mutações.	42
Figura 12. Heijerman <i>et al.</i> 2019 - NCT03525548.	61
Figura 13. Keating <i>et al.</i> 2018 - NCT03227471.	61
Figura 14. Mall <i>et al.</i> 2022 - NCT04353817	62
Figura 15. Middleton <i>et al.</i> 2019 - NCT03525444.	62
Figura 16. Sutharsan <i>et al.</i> 2021 - NCT04105972.	62
Figura 17. Barry <i>et al.</i> 2022 - NCT04058353.	63
Figura 18. Avaliação ferramenta ROBINS-I.....	65
Figura 19. Esquema do modelo de microssimulação.....	71
Figura 20. Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz - com base na população dada pela REBRAFC.	73
Figura 21. Curvas de sobrevivência modeladas por genótipo.	100
Figura 22. Resultados da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA <i>versus</i> padrão de tratamento para a população geral ponderada	102
Figura 23. Gráfico de dispersão para a análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA <i>versus</i> padrão de tratamento - população ponderada	102
Figura 24. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para ELX/TEZ/IVA <i>versus</i> padrão de atendimento para a população ponderada.	103

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Tabela 1. Abreviações dos genótipos do CFTR.....	12
Tabela 2. Distribuição de Indivíduos por condição no momento do diagnóstico.....	15
Tabela 3. Estimativa de pacientes com pelo menos uma mutação F508del ≥ 6 anos com base no REBRAFC 2019.....	17
Tabela 4. Percentual para cada subgrupo de mutações F508del CFTR.	17
Tabela 5. Declaração do consenso da Sociedade Europeia de Fibrose Cística.	25
Tabela 6. Preço de TRIKAFTA® proposto para sua incorporação.....	29
Tabela 7. Pergunta de pesquisa estruturada no formato PICOS.....	30
Tabela 8. Resumo dos ensaios clínicos randomizados.....	44
Tabela 9. Sumário dos resultados de segurança.....	48
Tabela 10. Resumo dos principais resultados de segurança e eficácia de estudos de evidências do mundo real de ELX/TEZ/IVA.	50
Tabela 11. Resumo dos principais resultados de evidência adicional de ELX/TEZ/IVA*.	59
Tabela 12. Ferramenta AMSTAR-2.....	63
Tabela 13. Avaliação da Certeza da evidência pelo GRADE.	66
Tabela 14. Resumo dos principais parâmetros e resultados do estudo de custo-efetividade. ..	68
Tabela 15. Variáveis preditoras de sobrevida no modelo proporcional de Cox de Liou <i>et al.</i> (2001) (11) e respectivos coeficientes.	74
Tabela 16. Inputs do modelo para aumento agudo em ppVEF ₁ da linha de base durante o período de teste.....	78
Tabela 17. Inputs do modelo para mudança anual dependente da idade em ppVEF ₁	79
Tabela 18. Redução de longo prazo na taxa de declínio do ppVEF ₁ para pacientes em tratamento com modulador de CFTR (idade de 6-11 e ≥ 12 anos).....	80
Tabela 19. Inputs no modelo para taxa de exacerbações pulmonares dos moduladores de CFTR em pacientes com idade ≥ 12 anos (não calibrados e calibrados).....	82
Tabela 20. Inputs de alteração aguda do escore-z de peso para idade.	82
Tabela 21. Incidência de diabetes relacionada à FC por pessoa-ano.....	86
Tabela 22. Taxa anual de descontinuação no tratamento da FC com ELX/TEZ/IVA e IVA.....	86
Tabela 23. Adesão ao tratamento durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.	88
Tabela 24. Taxas anuais de eventos adversos por genótipo e comparador para pacientes que iniciaram o tratamento em idades ≥ 12 anos.	89
Tabela 25. Taxas anuais de eventos adversos por comparador para pacientes que iniciaram o tratamento entre 6 e 11 anos de idade.	90
Tabela 26. Custo anual de tratamento com Trikafta®.	91
Tabela 27. Custos de farmacoterapia no uso de moduladores de CFTR e tratamento padrão..	93
Tabela 28. Custo anual de monitoramento dos pacientes conforme grupo de tratamento.....	93
Tabela 29. Custo do evento de exacerbação pulmonar por ppVEF ₁	94
Tabela 30. Custo do transplante de pulmão e do acompanhamento dos transplantados.....	95
Tabela 31. Custo por evento adverso.	95
Tabela 32. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação de utilidade.....	97
Tabela 33. Resultados de custo-efetividade do ELX/TEZ/IVA para os pacientes elegíveis para a população geral ponderada.	101

Tabela 34. Resultados de custo-efetividade do caso base em todos os genótipos e comparadores.	104
Tabela 35. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário.....	106
Tabela 36. Projeções da população brasileira do IBGE para os anos de 2019 a 2027 e TCAC calculado para o período.....	108
Tabela 37. Pacientes com fibrose cística igual ou maiores de 6 anos de idade, elegíveis ao tratamento, ajustados de acordo com REBRAFC 2019.	108
Tabela 38. <i>Marketshare</i> para o cenário sem ELX/TEZ/IVA.	109
Tabela 39. <i>Marketshare</i> para o cenário com ELX/TEZ/IVA.	109
Tabela 40. Projeção da população por genótipo sem ELX/TEZ/IVA.....	109
Tabela 41. Population projection with ELX/TEZ/IVA.....	109
Tabela 42. Descontinuação do paciente para moduladores CFTR em cenários atuais e futuros.	110
Tabela 43. Resumo dos custos para tratamento padrão, IVA e ELX/TEZ/IVA.....	111
Tabela 44. Resultados do impacto do tratamento de FC atual, sem ELX/TEZ/IVA (em R\$).	111
Tabela 45. Resultados do impacto do tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA (em R\$).	112
Tabela 46. Impacto incremental com o reembolso de ELX/TEZ/IVA (em R\$).....	112
Tabela 47. População informada no REBRAFC 2019 por faixa etária.	136

LISTA DE ABREVIATÖES

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
ALT	Alanina transaminase
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato transaminase
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
CADTH	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
CFQ-R	Questionário de Fibrose Cística Revisado (do inglês: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>)
CFQ-R RD	Domínio Respiratório do Questionário de Fibrose Cística Revisado (do inglês: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (respiratory domain)</i>)
CFTR	Regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (do inglês <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>)
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DM	Diferença de media
DP	Desvio padrão
EA	Evento Adverso
ECG	Electrocardiograma
ECR	Ensaio clínico randomizado
ELX	Elexacaftor
ELX/TEZ/IVA	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimension
EUA	Estados Unidos da América
F/F	Homozigoto para a mutação F508del CFTR
F/G	Heterozigoto para F508del – Mutação Gating CFTR
F/MF	Heterozigoto para F508del – Mutação CFTR de Função Mínima
F/RF	Heterozigoto para F508del – Mutação CFTR de Função Residual
FC	Fibrose cística
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss

GBEFC	Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística
GI	Gastrointestinal
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IRT	tripsinogênio imunorreativo (do inglês: <i>immunoreactive trypsinogen</i>)
IV	Intravenoso
IVA	Ivacaftor
LILACS	Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences
LUM	Lumacaftor
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefit Scheme
ppVEF1	Percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo
QoL	Quality of life
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
REBRAFC	Registro Brasileiro de Fibrose Cística
RoB 2.0	Risk of Bias tool versão 2.0
RR	Risk Ratio
RS	Revisão sistemática
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUS	Sistema único de Saúde
SwCl	Cloretos no suor (do inglês: <i>Sweat Chloride</i>)
TEZ	Tezacaftor
UK	United Kingdom
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

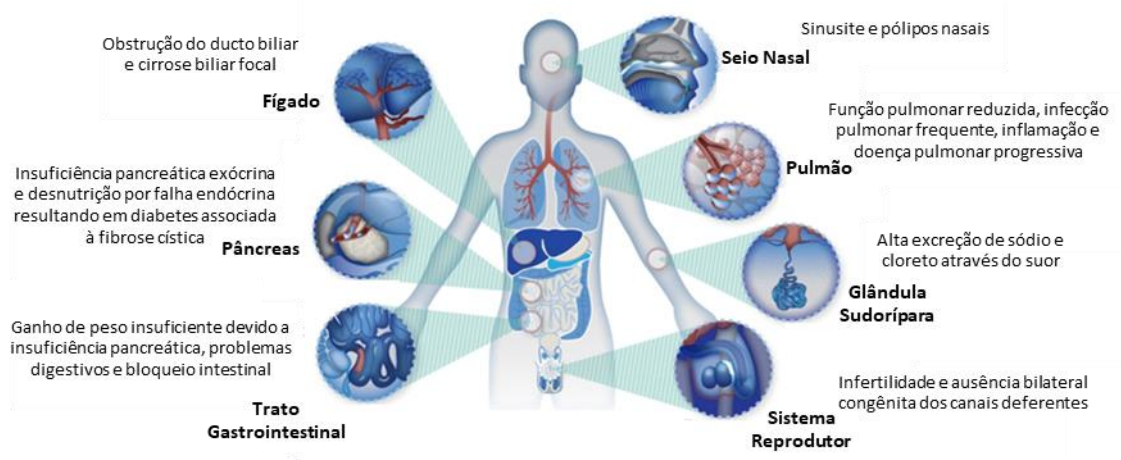
1. INTRODUÇÃO

1.1 Caracterização da doença

PONTOS-CHAVE
• A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva rara; • O gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) é afetado; • Atualmente, mais de 2.000 mutações relacionadas ao CFTR são reconhecidas; • Pacientes com FC podem ter função pulmonar reduzida, exacerbações pulmonares frequentes, insuficiência pancreática e diabetes relacionada à fibrose cística; • Um declínio na função pulmonar é o principal preditor de mortalidade na FC; • O tratamento básico da FC consiste na reposição de enzimas pancreáticas, controle dos sintomas e prevenção de exacerbações respiratórias; • Moduladores de CFTR, como ELX/TEZ/IVA, atuam na causa da doença.

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva que afeta vários sistemas do corpo humano (**Figura 1**). O gene afetado é o regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), responsável pela codificação de uma proteína reguladora da condutância transmembrana do íon cloreto (1). Normalmente, a proteína CFTR funcional cria um canal na superfície da célula que permite que o íon cloreto escape da célula, resultando na saída da água da célula. Essa proteína é amplamente expressa nas células do pâncreas, no epitélio intestinal, em todas as glândulas exócrinas e no epitélio respiratório, onde ajuda a manter o balanço hídrico. Na FC, essa proteína está ausente ou tem atividade reduzida (2). Portanto, observa-se a ocorrência de doença pulmonar obstrutiva desde a infância com infecções bacterianas crônicas.

Figura 1. Manifestações clínicas da fibrose cística.



Fonte: Auto desenho

A FC é uma doença multissistêmica em que o sintoma respiratório mais comum é uma tosse persistente e inicialmente seca e improdutiva, excretando escarro mucóide a levemente purulento (3). À medida que a doença progride, a tosse torna-se mais comum, além de produtiva e persistente, levando à doença pulmonar crônica e supurativa. Podem ocorrer exacerbações pulmonares, com aumento dos sintomas respiratórios (por exemplo, aumento da tosse, produção de escarro, falta de ar), acompanhados por uma diminuição aguda da função pulmonar. À medida que a doença progride, observa-se diminuição da tolerância ao exercício, exacerbando os sintomas e tornando-se cada vez mais frequentes e graves (4). O envolvimento pulmonar causado por inflamação persistente e infecções respiratórias, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, é responsável pelo aumento da morbimortalidade dos pacientes, correspondendo a 80% dos casos (5).

No trato gastrointestinal (GI), distensão abdominal, esteatorréia, cirrose biliar e intussuscepção são comuns. No sistema geniturinário, há uma ausência congênita bilateral de canais deferentes em homens (resultando em azoospermia e infertilidade) e diminuição da fertilidade em mulheres. As glândulas sudoríparas também são afetadas, e altas concentrações de cloreto no suor podem ser observadas (6).

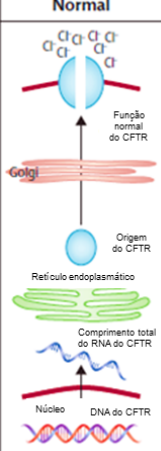
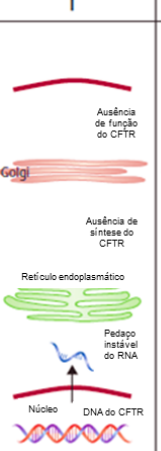
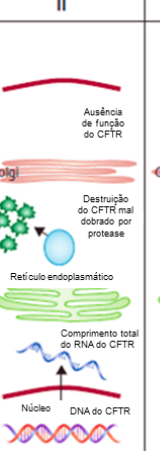
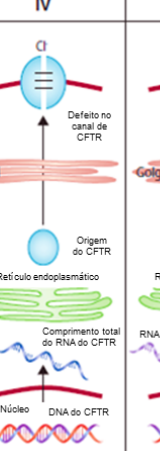
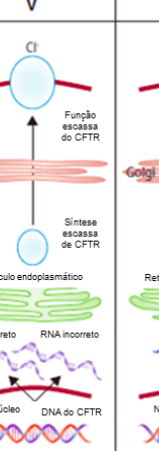
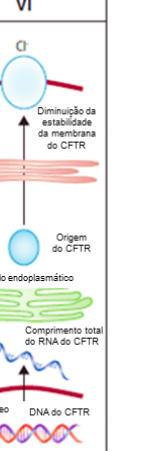
A patogênese da FC pode ser atribuída à disfunção dos canais de cloro das glândulas exócrinas, devido à mutação no gene CFTR, que codifica especificamente a proteína CFTR. Além de regular o transporte de ânions, o CFTR também controla a depuração mucociliar nas vias respiratórias. A disfunção dessa proteína causa grave distúrbio na camada líquida da superfície das vias aéreas, ou seja, há diminuição da secreção de cloreto e bicarbonato, levando a um aumento da absorção de sódio e, conseqüentemente, aumento do cloreto de sódio citosólico epitelial, que gera um impulso osmótico (7).

Esse impulso move a camada de fluido das vias respiratórias (líquido luminal) para as células epiteliais, removendo a água das secreções dessas vias aéreas. Tais secreções tornam-se mais viscosas e espessas, pois há uma hiper concentração de solutos no muco. Todo esse cenário pode levar à retenção de muco, obstrução das vias aéreas, inflamação, infecção (principalmente nos pulmões e vias aéreas superiores), reorganização dos tecidos e perda de função (8).

Diferentes classes de mutações podem causar alteração do gene que codifica a proteína CFTR (**Figura 2**), e mais de 2.000 mutações relacionadas ao CFTR são atualmente reconhecidas.

- Mutações de classe I: Causam interrupção da produção da proteína, levando à sua ausência ou redução acentuada;
- Mutações de classe II (incluindo a mais prevalente, F508del) retêm a proteína CFTR de forma mal dobrada no retículo endoplasmático, o que leva à sua degradação no proteossoma;
- Nas mutações de classe III, a proteína CFTR atinge a membrana celular, mas a regulação de seu canal é afetada, prejudicando sua abertura;
- Mutações de classe IV resultam em fluxo iônico reduzido, ou seja, há menos condução pelo canal;
- Mutações de classe V reduzem a quantidade de ácido ribonucleico mensageiro, proteína ou ambos;
- Finalmente, as mutações de classe VI causam instabilidade da proteína CFTR, que é degradada no início dos lisossomos (9-11).

Figura 2. Classes de mutações de proteínas.

Normal	I	II	III	IV	V	VI
						
Função normal de função do CFTR	Ausência de função do CFTR	Ausência de função do CFTR	Defeito na regulação do canal	Defeito no canal de CFTR	Função escassa do CFTR	Diminuição da estabilidade da membrana do CFTR
Origem do CFTR	Ausência de síntese do CFTR	Destruição do CFTR mal dobrado por protease	Origem do CFTR	Origem do CFTR	Síntese escassa de CFTR	Origem do CFTR
Retículo endoplasmático	Retículo endoplasmático	Retículo endoplasmático	Retículo endoplasmático	Retículo endoplasmático	Retículo endoplasmático	Retículo endoplasmático
Comprimento total do RNA do CFTR	Pedago instável do RNA	Comprimento total do RNA do CFTR	Comprimento total do RNA do CFTR	Comprimento total do RNA do CFTR	RNA correto	Comprimento total do RNA do CFTR
Núcleo	Núcleo	Núcleo	Núcleo	Núcleo	Núcleo	Núcleo
DNA do CFTR	DNA do CFTR	DNA do CFTR	DNA do CFTR	DNA do CFTR	DNA do CFTR	DNA do CFTR
Defeito do CFTR	Nenhuma proteína CFTR funcional	Defeito no deslocamento do CFTR	Defeito no canal de regulação	Diminuição do fluxo pelo canal	Redução na síntese de CFTR	Diminuição de estabilidade do CFTR
Tipos de mutações	Sem direção; Frameshift; Fenda do canal	Sentido errado; Destruição por aminoácidos	Sentido errado; Alteração nos aminoácidos	Sentido errado; Alteração nos aminoácidos	Defeito na fenda do canal; Direção errada	Sentido errado; Alteração nos aminoácidos
Exemplos de mutações específicas	Gly542X Trp1282X Arg553X 621=1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Aarg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Abreviações: CFTR: regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (12)

Recentemente, após o avanço no tratamento farmacológico da FC, com a inclusão dos moduladores da proteína CFTR, foi reconhecida uma sétima classe de mutações (por exemplo, grandes deleções e mutações *frameshift*), e acredita-se que a terapia com tais moduladores não seja eficaz nesse caso. Apesar da elaboração desse critério de classificação, vale ressaltar que a maioria das mutações não pertence exclusivamente a uma única classe (por exemplo, a mutação F508del também possui características que a enquadram nas mutações classe III e VI) (12, 13). Uma lista de abreviaturas de genótipos CFTR que são usadas ao longo do documento é apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1. Abreviações dos genótipos do CFTR.

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

Abreviações: CFTR: regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

O declínio da função pulmonar, avaliado pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), é o principal preditor independente de sobrevida na fibrose cística, considerado um parâmetro fundamental para avaliar a evolução da doença e o prognóstico (14, 15).

Além do declínio da função pulmonar e da piora do estado nutricional, as exacerbações pulmonares têm sido descritas por pacientes em vários estudos como os principais fatores para a piora da qualidade de vida relacionada a saúde (HRQoL) (12, 16-18). Esses estudos demonstram que a doença tem um impacto significativo no âmbito humanitário e econômico.

Uma análise do banco de dados dos EUA relatou que o gasto total com assistência médica para pessoas com FC foi de aproximadamente R\$ 266.635, vinte e duas vezes a média em relação a pessoas sem a doença (R\$ 12.041). Além disso,

pacientes com FC tiveram custos hospitalares médios anuais mais altos (R\$ 91.718 vs R\$ 2.589, respectivamente)¹ (12).

Vários outros estudos mostraram que os custos com medicamentos e hospitalizações representam proporções substanciais das despesas médicas diretas para pacientes com FC. Uma análise dos dados de custos em saúde em um estudo longitudinal baseado em triagem neonatal na França estimou um custo médio anual por paciente de R\$ 249.907². Os custos com medicamentos ambulatoriais representaram 53% do custo total sendo que 48% foram para tratamento de sintomas pulmonares. As internações representaram 32% do custo total (12).

Os dados de tratamento clínico descritos pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) apresentam em parte esse impacto no Brasil (19). De acordo com o grupo, em 2019 foram realizados 14.681 atendimentos com média de 4 atendimentos por paciente. Em relação aos medicamentos, 5,5% faziam uso de insulina, 63,9% de broncodilatadores, 29,1% de corticoide inalatório, 58,7% de antibióticos e 76,7% de mucolíticos. Entre outros medicamentos para uso oral, 80,4% dos pacientes utilizavam enzimas pancreáticas e 61,4% suplementos dietéticos (12).

Em mais da metade dos indivíduos (55,4%) foi relatado pelo menos um episódio de exacerbação respiratória aguda, podendo chegar até 5 episódios por ano (1). Além disso, os pacientes que apresentaram exacerbação pulmonar necessitaram, com frequência, de antibióticos endovenosos (42,5%) e tratamento de longa duração (25 a 30 dias, em média). Portanto, já se sabe que pacientes com FC custam mais do que indivíduos sem a doença e que pacientes com doença pulmonar grave incorrem em custos ainda maiores (1).

¹ Os valores da carga econômica do estudo referem-se ao ano de 2006 e foram corrigidos para 2022. Foi utilizada a taxa de câmbio média divulgada pelo Banco Central do Brasil para o ano de 2006 (equivalente a 2,177) e corrigida pela inflação (IPCA) de janeiro de 2006 até junho de 2022 (equivalente a 154,63%).

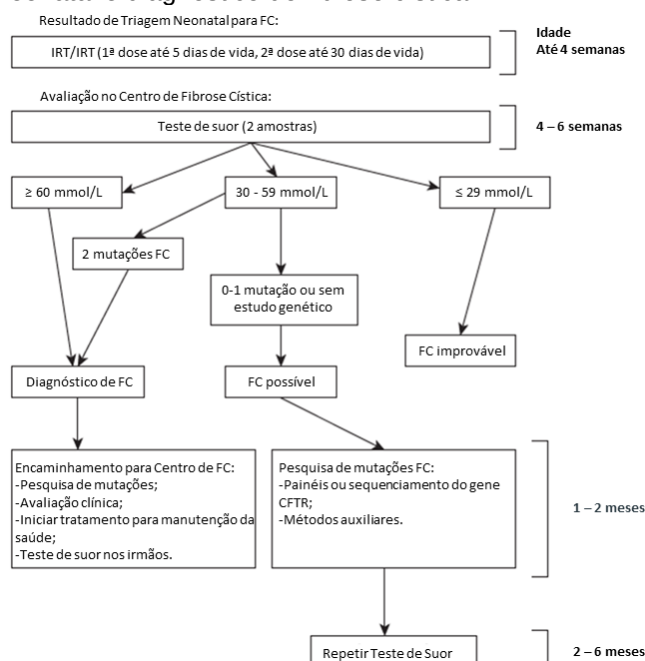
² Os valores da carga econômica do estudo referem-se ao ano de 2003 e foram corrigidos para 2022. Foi utilizada a taxa de câmbio média publicada pelo Banco Central do Brasil para 2003 (equivalente a 3,474) e corrigida pela inflação (IPCA) de janeiro de 2003 até junho de 2022 (equivalente a 216,50%).

1.2 Diagnóstico da Fibrose Cística

O diagnóstico da FC geralmente é resultado da associação de suspeita clínica (triagem neonatal, história familiar ou sintomas clínicos típicos), associada a resultados anormais no teste do suor e/ ou a identificação de duas variantes patogênicas do gene CFTR (1).

A FC é uma doença rara que está na lista de doenças rastreadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, de acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Este programa conta com ampla cobertura, além de centros de referência com equipes multidisciplinares para acompanhamento dos indivíduos acometidos (12, 20). O algoritmo de triagem neonatal para FC no Brasil identifica recém-nascidos de risco para a doença, no entanto, não é usado para confirmação diagnóstica. Ele se baseia na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em dois espécimes, com a segunda coleta até o 30º dia de vida (12, 20). Em caso de resultado positivo em ambas as dosagens, a dosagem de cloreto no suor é realizada por métodos quantitativos, com confirmação diagnóstica em casos de valores maiores ou iguais a 60 mmol/L, em duas amostras (20, 21).

Figura 3. Triagem neonatal e diagnóstico de fibrose cística.



FC: fibrose cística; IRT: tripsinogênio imunorreativo (do inglês: *immunoreactive trypsinogen*). CFTR: regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) Adaptado de Athanazio et al., 2017 (1).

A última publicação do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) em 2019 descreve as condições dos pacientes no momento do diagnóstico. A maioria dos pacientes foi diagnosticado devido a sintomas respiratórios persistentes (54,86%), seguido de triagem neonatal (36,81%) e deficiência de crescimento ou desnutrição (35,34%) (12) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Distribuição de Indivíduos por condição no momento do diagnóstico.

Condições de diagnóstico	N	%
Sintomas respiratórios persistentes	3.167	54,86
Triagem neonatal	2.125	36,81
Deficiência de crescimento ou desnutrição	2.040	35,34
Esteatorréia ou evidência fecal de má absorção	1.880	32,57
História familiar	466	8,07
Doença sinusal e/ ou pólipos nasais	344	5,96
Desordem metabólica	335	5,80
Íleo meconial cirúrgico	317	5,49
Edema e/ ou anemia	223	3,86
Íleo meconial clínico	106	1,84
Icterícia prolongada	59	1,02
Prolapso retal	47	0,81
Infertilidade	39	0,68
Outros	287	4,97
Desconhecido	143	2,48

Extraído do Relatório de Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2019 (12).

Adicionalmente, métodos de imagem radiográfica são usados para monitorar a progressão da doença e servem como ferramentas de diagnóstico quando o paciente não tem diagnóstico prévio de FC. Com a evolução das terapias e a introdução dos moduladores de CFTR, testes genéticos têm sido empregados para definir qual mutação genética relacionada ao CFTR está presente no indivíduo com FC e, assim, identificar o tratamento adequado (21, 22).

1.3 Dados Epidemiológicos

PONTOS CHAVE:
• A FC é considerada uma das doenças genéticas letais mais comuns entre os caucasianos; • A incidência estimada de FC no Brasil é de 1/ 7.576 nascidos vivos; • O relatório REBRAFC descreve 2.469 pacientes com pelo menos uma cópia da variante F508del (1.153 homozigotos e 1.316 heterozigotos);

- De acordo com o Registro Brasileiro de FC de 2019, que pode ser considerado como uma fonte de demanda aferida, o potencial de pacientes elegíveis com pelo menos uma mutação F508del ≥ 6 anos é de 1.659 pacientes;
- As condições respiratórias foram o principal motivo de mortalidade por FC, respondendo por 74,6% das mortes registradas.

A FC é considerada uma das doenças genéticas letais mais comum entre os caucasianos, com incidência mundial variando de 1/2.500 a 1/6.000 nascidos vivos, dependendo da região e da composição étnica da população (12). No Brasil, a incidência da doença é estimada em 1/7.576 nascidos vivos, com diferenças regionais substanciais (12).

Nas últimas décadas, os registros de novos casos de FC têm aumentado, principalmente devido ao diagnóstico cada vez mais precoce. O Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) é responsável pelo REBRAFC, Registro Brasileiro de FC, que apresenta dados demográficos, diagnósticos e tratamento de pacientes com FC no Brasil. O relatório indicou que a idade média no momento do diagnóstico é de 5,7 anos, com a maioria dos casos de FC sendo detectados nos primeiros meses de vida (no período de 2012-2019 a mediana manteve-se abaixo de 6 meses de idade). Assim, a importância da triagem neonatal é crucial, respondendo por 50,6% dos diagnósticos (12). Além disso, de acordo com o Registro, em 2019 ocorreram 60 óbitos, com idade mediana de óbito de 19,4 anos, sendo o principal motivo relacionado às causas respiratórias (74,6%) (12).

O último relatório publicado refere-se ao ano de 2019 e teve um total de 5.773 pacientes com FC registrados, dos quais 4.756 (82,4%) foram submetidos à genotipagem e 3.184 (66,9%) foram positivos (encontradas duas variantes causadoras de FC). A variante F508del é a mais frequente entre os brasileiros com FC e 2.469 pacientes tiveram pelo menos uma cópia da variante F508del, sendo 1.153 homozigotos (F/F) e 1.316 heterozigotos (F/MF, F/G e F/RF).

Para o cálculo da população elegível ao Trikafta®, novo tratamento proposto para incorporação, utilizou-se como base o total de pacientes identificados (2.469) que representam toda a população de FC com pelo menos um alelo F508del. Em função da sua indicação em bula ser para pacientes acima de 6 anos de idade ou mais, o potencial de pacientes foi então corrigido para tal faixa etária, aplicando-se o racional descrito com base nos dados do REBRAFC, detalhados nos Anexo 1.

Desta forma, a estimativa calculada de pacientes com FC elegíveis com pelo menos uma mutação F508del e idade ≥ 6 anos foi de 1.659 pacientes, conforme **Tabela 3**.

Tabela 3. Estimativa de pacientes com pelo menos uma mutação F508del ≥ 6 anos com base no REBRAFC 2019.

Parâmetro	Número de pacientes	Fonte
Pacientes com FC cadastrados	5.773	REBRAFC 2019
Pacientes genotipados	4.756	REBRAFC 2019
Pacientes com ao menos uma mutação F508del	2.469	REBRAFC 2019
Estimativa de pacientes elegíveis com pelo menos uma mutação F508del e idade ≥ 6 anos	1.659	Calculado

Para a genotipagem da população de acordo com a presença da mutação F508del no gene CFTR, foi considerada a estimativa do REBRAFC 2019 para os pacientes, conforme descrito a seguir (**Tabela 4**).

Tabela 4. Percentual para cada subgrupo de mutações F508del CFTR.

Genótipo de fibrose cística	Prevalência
F/F	46,7%
F/MF	48,8%
F/RF	3,3%
F/G	1,1%

Com mais de 10 anos de existência, o REBRAFC tem sido responsável por fornecer de forma acurada dados demográficos, epidemiológicos e clínicos da FC no país. Dessa forma, a Vertex considera e recomenda que o Registro Brasileiro seja a principal fonte de informação epidemiológica de forma a oferecer previsibilidade quanto ao número de pacientes (demanda aferida).

1.4 Carga de doença e necessidades médicas não atendidas

PONTOS CHAVE
- A FC é uma doença progressiva sem cura; - A FC afeta a expectativa de vida, e a maioria dos pacientes morre prematuramente. A idade mediana de óbito informada pela REBRAFC no Brasil foi de 19,4 anos em 2019; - O padrão de tratamento comumente oferecido é baseado no controle de sintomas. No entanto, não pode alterar o curso da doença e implica em um grande tempo necessário para a sua administração e manejo dos sintomas;

- Pacientes com FC frequentemente apresentam depressão e ansiedade;
- O impacto econômico é diretamente proporcional à gravidade da doença, aumentando 5 vezes comparando FC leve a moderada e 10 vezes comparando FC leve e grave.

A FC está associada a um grande número de complicações e as consequências mais prevalentes estão relacionadas aos pulmões (exacerbações pulmonares), sendo que ocorre uma ativação crônica do sistema inflamatório devido à falha na eliminação de microrganismos, bem como por proporcionar um ambiente local pró-inflamatório e tóxico. Desde o seu nascimento, o paciente com FC deve lidar com episódios constantes de infecções pulmonares e, conseqüentemente, há uso significativo de antibióticos para o manejo dessa condição. Esse cenário está diretamente relacionado ao declínio da função pulmonar, redução da qualidade de vida, ocorrência de internações e diminuição da sobrevida dos pacientes. Somado a isso, podem ocorrer situações de pneumotórax espontâneo e hipertensão pulmonar (21-24).

No que diz respeito à história natural da doença, há evidências de danos pulmonares estruturais precoces em pacientes pediátricos, mesmo antes do aparecimento dos sintomas, enfatizando a importância da intervenção precoce sustentada com o objetivo de melhorar os resultados a longo prazo (24). Além disso, observa-se que pacientes com FC na terceira década de vida podem apresentar insuficiência respiratória progressiva, acabando por necessitar não apenas de transplante de pulmão, mas potencialmente também de transplante de fígado em decorrência de envolvimento multissistêmico (24).

Manifestações e complicações extrapulmonares, como rinossinusite crônica e polipose nasal, também são comuns. O diabetes relacionado à FC, frequente com o aumento da idade, ocorre devido à insuficiência pancreática, e é clinicamente distinto do diabetes mellitus tipo 1 e 2, afetando adversamente a sobrevida do paciente. Além disso, a infertilidade dos indivíduos é frequente, uma vez que a FC afeta o sistema urogenital. Infecções das vias aéreas superiores, bem como o envolvimento do trato gastrointestinal (como redução da absorção de vitaminas, refluxo gastroesofágico e constipação) e do sistema hepático (como esteatose hepática e cirrose biliar) também podem se manifestar como complicações em pacientes com FC. (21, 22, 24)

Nesse contexto, espera-se um profundo impacto na qualidade de vida dos pacientes com FC. Pacientes pediátricos e adolescentes com FC apresentam baixa

qualidade de vida nos aspectos físicos, sociais e escolares, além de apresentarem sono prejudicado, o que consequentemente leva a uma percepção pessimista da vida (25, 26). Importaneamente, mesmo em pacientes pediátricos com FC leve, observou-se um pior desempenho escolar e emocional, além de afetar o desempenho no exercício físico e diminuir o limiar anaeróbio durante o teste de exercício cardiopulmonar quando comparado aos pacientes saudáveis. Além disso, o impacto no consumo máximo de oxigênio desses indivíduos correlacionou-se com o número de tratamentos com antibióticos utilizados nos últimos anos. O número de tratamentos, somado ao número de internações, também se correlacionou negativamente com o VEF1 (27).

Em adultos, existe uma forte associação entre a ocorrência de insônia, diminuição da qualidade de vida (em relação ao nível do funcionamento físico e social, estado emocional, percepção de saúde, imagem corporal, sintomas respiratórios e digestivos, por exemplo) e aumento dos sintomas de ansiedade e /ou depressão. A insônia também é frequentemente associada a sintomas de dor e dispneia (28). Além disso, adultos com FC apresentam diversas consequências em suas vidas devido às limitações físicas. Esses indivíduos muitas vezes preferem realizar atividades físicas em casa, e não em ambientes de academia, por exemplo. Além disso, algumas barreiras são impostas por esses pacientes para realizar o exercício, como falta de energia para realizá-lo, cansaço, estigma, e baixa confiança (falta de habilidade) para a realização de exercícios (29, 30).

No Brasil, adolescentes e adultos com FC apresentam pior qualidade de vida, principalmente pela ocorrência de ansiedade e depressão. Somado a isso, eles também percebem o tratamento que estão recebendo como precário e insuficiente (31).

Outro aspecto importante que deve ser considerado é a sobrecarga dos cuidadores de pacientes com FC, principalmente os pediátricos. Nas crianças brasileiras com essa condição, quase a totalidade (> 95%) do papel de cuidador recai sobre a figura materna, e pouco mais da metade não exerce atividade laboral fora do lar residencial. Mais de 30% dos cuidadores relatam dificuldades em relação ao tratamento, envolvendo dificuldades na administração de medicamentos, realização de fisioterapia, alimentação do paciente, realização de atividades físicas e renovação de prescrições (32).

O impacto econômico vinculado à FC também é visível e de grande relevância para os sistemas de saúde e órgãos governamentais. Na Alemanha, a carga econômica nacional da doença foi estimada em mais de 880 milhões de reais. Também, de acordo

com sua gravidade, é notória a diferença na média de custos médicos diretos (por paciente-ano) para FC leve, moderada e grave: R\$ 49.880, R\$ 279.055 e R\$ 535.859, respectivamente (33)³. Na França, observa-se uma média elevada de custos totais anuais entre crianças (R\$ 114.824) e adultos (R\$ 193.285) com FC. O mesmo ocorre para os valores dos custos diretos com saúde: R\$ 62.644 para crianças (com maiores custos com consultas) e R\$ 114.119 para adultos (com maiores custos com medicamentos, exames e internações) (34)⁴.

Poucos estudos desse tipo são encontrados no Brasil. Um deles apontou que a mediana do custo direto não médico para as famílias que cuidam de um paciente com FC pode superar R\$ 7,3 mil ao ano. O impacto no comprometimento da renda familiar é visível: antes do diagnóstico, a renda mensal mediana era de aproximadamente R\$ 880,00 caindo para R\$ 400,00 após o diagnóstico da doença (35).

É possível verificar uma alta carga de doença associada à FC, que é progressiva, debilitante e com impactos negativos substanciais na qualidade de vida e na rotina do paciente ou de seus cuidadores (34, 36, 37). As pessoas com FC frequentemente desenvolvem sintomas respiratórios como tosse diária, chiado no peito e falta de ar, com efeitos progressivos para o declínio da função pulmonar, dificultando ou impossibilitando as atividades físicas comumente presentes na rotina diária (38, 39).

Além disso, os pacientes com a doença geralmente apresentam pelo menos um episódio de exacerbação pulmonar por ano (40), resultando em uma internação hospitalar total de quase um mês por ano (41). O manejo desse evento às vezes requer antibioticoterapia intensificada e pode resultar em hospitalização, que pode ser uma experiência dolorosa e isoladora (40-42), com impactos em vários aspectos da qualidade de vida do paciente (43). Essa suscetibilidade a infecções limita o estilo de vida das pessoas com FC, reduz sua capacidade de participar de atividades físicas e perpetua a ansiedade e o isolamento (44).

Como uma doença multissistêmica, a FC afeta múltiplos órgãos, levando a problemas digestivos em uma idade precoce, absorção prejudicada de gordura, deficiência de vitaminas e, conseqüentemente, desnutrição e baixo crescimento (45-47).

³ The study's economic burden values refer to the year 2016 and were corrected for 2022. The average exchange rate published by the Banco Central do Brasil for 2012 (equivalent to 3.854) and adjusted for inflation (IPCA) of January 2016 was used to June 2022 (equivalent to 43.68%).

⁴ The study's economic burden values refer to the year 2012 and were corrected for 2021. The average exchange rate published by the Banco Central do Brasil for 2012 (equivalent to 2.510) and adjusted for inflation (IPCA) of January 2012 was used to June 2022 (equivalent to 89.67%).

A maioria das pessoas com FC precisa de enzimas digestivas em todas as refeições devido à insuficiência pancreática e deve seguir uma dieta específica com alto teor calórico e alto teor de gordura (48, 49).

Hospitalizações e tratamentos podem consumir de duas a três horas por dia e atrapalhar a vida da família do paciente (50-52). Adolescentes com FC descrevem o tratamento de rotina como intensivo, invasivo e fisicamente extenuante (44). Os cuidadores são muitas vezes forçados a mudar suas atividades sociais e de trabalho para acomodar o oneroso regime de tratamento da FC e até relataram sofrer lesões por esforços repetitivos enquanto auxiliavam com fisioterapia para FC (53).

As pessoas com FC relatam dificuldades em estabelecer relacionamentos, sentimentos de isolamento e independência limitada devido à sua saúde precária e aos longos tratamentos (44). Ausências frequentes na escola devido as exacerbações e outras limitações da FC prejudicam a capacidade de crianças e adolescentes com FC de participar plenamente das atividades sociais (38).

Além disso, até 29% das crianças e adolescentes com FC têm depressão e até 33% dos adultos com FC relatam ansiedade ou depressão (54). O medo de ter uma doença com risco de vida pode ser emocionalmente avassalador para as pessoas com FC, que muitas vezes são inseguras sobre o que a doença pode trazer no futuro (53).

Por fim, o declínio da função pulmonar está associado ao aumento da morbidade e mortalidade em pacientes com FC (55, 56). Como tal, as pessoas com esta condição levam muito a sério o parâmetro VEF1 e estão conscientes do seu estado de função pulmonar, contribuindo para sentimentos de ansiedade e/ou frustração.

Assim, fica clara a necessidade não atendida de alternativas específicas que atuem na causa da FC, que abordem um maior número de mutações e que promovam benefícios substanciais aos pacientes com FC, traduzidos em redução da morbidade, e aumento da expectativa e qualidade de vida. Também é essencial que essas alternativas reduzam a progressão da doença, para o maior número possível de pacientes e genótipos (57, 58).

1.5 Tratamento da Fibrose Cística

PONTOS CHAVE

- O tratamento da FC foi baseado no controle dos sintomas e complicações da doença até o estabelecimento de moduladores de CFTR na prática clínica;
- Em 2020, o ivacaftor, um modulador de CFTR, foi incorporado ao SUS para pacientes com mais de seis anos que tenham uma das seguintes mutações gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R;
- As diretrizes nacionais e internacionais recomendam o uso de moduladores de CFTR para o tratamento de pacientes com FC com mutações elegíveis;
- Trikafta® é elegível para pacientes com FC com ou acima de 6 anos de idade que apresentem ao menos uma mutação F508del-CFTR.

Os pacientes com FC costumam manejar e tratar sua doença com abordagens não farmacológicas e farmacológicas para atingir os objetivos principais: preservar a função pulmonar; reduzir as exacerbações pulmonares e melhorar ou manter um estado nutricional normal(59, 60). Apesar da importância de todas as medidas não terapêuticas e considerando que podem variar de país para país, é importante destacar que este dossiê terá como foco a abordagem farmacológica e as principais recomendações das diretrizes nacionais e internacionais.

1.5.1 Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico de base consiste na reposição de enzimas pancreáticas, controle de sintomas e prevenção de exacerbações respiratórias, sendo que o arsenal terapêutico fornece suporte nutricional (incluindo suplementação de enzimas pancreáticas), alívio da obstrução das vias aéreas (com fisioterapia associada a agentes fluidificantes e drogas broncodilatadoras), manejo da infecção das vias aéreas (antibióticos sistêmicos e tópicos) e supressão da inflamação (com esteróides e anti-inflamatórios não esteróides) (61).

O tratamento representa uma carga significativa para os pacientes com FC, pois eles administram vários medicamentos em um regime terapêutico complexo. O gerenciamento das interações medicamentosas dessas várias intervenções pode ser um desafio (52).

Os moduladores da proteína CFTR representam uma mudança de paradigma no tratamento da FC, que antes dependia apenas do controle dos sintomas, atuando na causa central da doença, seja por atuar na quantidade de proteína CFTR e/ou melhorar

a funcionalidade de CFTR. Os moduladores de CFTR consistem em potenciadores e corretores. Potenciadores de CFTR aumentam a probabilidade de abertura de canal (ou seja, condutância ou “gating”) de CFTR e requerem a presença da proteína CFTR na superfície da célula para funcionar. Por outro lado, os corretores de CFTR (por exemplo, lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor) aumentam a quantidade de proteína CFTR entregue à superfície celular por meio de processamento e tráfego aprimorados. Os corretores de CFTR são usados em combinação com um potencializador CFTR para tratar pacientes com mutações de CFTR que prejudicam tanto a quantidade quanto a função desta proteína (62). Existem também “agentes de leitura” (por exemplo, ataluren), que promovem a leitura ribossômica de códons de terminação prematura, resultando na produção da proteína CFTR completa (63, 64).

Recentemente, uma nova opção terapêutica para pacientes com FC foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que consiste no medicamento Trikafta® (ELX/TEZ/IVA). Esta terapia de combinação tripla é indicada para pacientes com idade ≥ 6 anos que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. Assim como o tezacaftor, o elexacaftor também atua como um fator de correção; no entanto, liga-se a um sítio diferente da proteína CFTR, proporcionando um efeito sinérgico na facilitação do processamento celular e tráfego de CFTR para a superfície celular, aumentando a quantidade dessa proteína no local desejado (65-67).

A aprovação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com idade ≥ 6 anos que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR, ou seja, população que atualmente não tem indicação para os moduladores de CFTR existentes, constitui uma intervenção terapêutica que tem como alvo a própria causa base da FC. Além disso, a disponibilidade da terapia tripla aumentará o benefício para pacientes atualmente elegíveis para tratamento com um dos moduladores CFTR previamente aprovados, uma vez que a terapia altamente eficaz (ELX/TEZ/IVA) alcançou uma melhora muito maior em pacientes homozigotos para F508del do que os moduladores de CFTR anteriores (68, 69). Finalmente, diretrizes recentes sugerem que é apropriado transferir pacientes estabelecidos em monoterapia eficaz ou terapia dupla para terapia tripla, considerando uma melhora significativa nos resultados quando eles iniciaram a terapia tripla. Isto corrobora a recomendação de que todos os pacientes com fibrose cística, com 6 anos ou mais, que têm uma ou duas variantes F508del devem ter acesso ao tratamento com ELX/TEZ/IVA (70).

1.5.2 Terapia de Suporte

A terapia de suporte, também chamada de terapia conservadora ou terapia adjuvante, visa controlar os sinais e sintomas da FC. Diariamente, esses pacientes necessitam de medicamentos que desobstruem as vias respiratórias, geralmente por nebulização (por exemplo, agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, glicocorticóides, solução salina hipertônica, dornase alfa, N-acetilcisteína). Devido às frequentes infecções pulmonares (agudas e crônicas) a que esses pacientes são acometidos, a antibioticoterapia é frequentemente empregada. Tais antibióticos podem ser administrados sistemicamente (por via oral ou intravenosa) ou localmente (aerossolizados), dependendo do objetivo terapêutico e da gravidade da infecção. Azitromicina, tobramicina, amicacina, levofloxacina, colistina, aztreonam e cefalexina são alguns exemplos dessas drogas. Além disso, infecções fúngicas também podem afetar o trato respiratório desses pacientes, e os antifúngicos comumente usados no tratamento são itraconazol, voriconazol, posaconazol, cetoconazol, nistatina e anfotericina B. Outra questão importante é o controle da inflamação das vias aéreas, realizado pela administração de anti-inflamatórios não esteróides, glicocorticóides (inalatórios e sistêmicos) e cromolina (71-73).

A ventilação não invasiva pode ser utilizada como adjuvante no tratamento da desobstrução das vias respiratórias, principalmente em pacientes com dificuldade de expectoração de secreções. A associação com oxigênio melhora a troca gasosa do paciente durante o sono e aumenta os valores espirométricos (como a porcentagem do VEF₁ previsto) (74).

A prevenção ou tratamento de complicações intestinais (obstrução intestinal), que são problemas frequentes entre os pacientes com FC, também devem ser gerenciadas. Para tal, podem ser utilizados laxantes osmóticos, enemas hiperosmolares e reidratação oral. Em caso de insuficiência pancreática, a terapia de reposição enzimática com proteases, lipases e amilases também pode ser empregada (75).

1.6 Diretrizes Clínicas

1.6.1 Diretriz do consenso clínico canadense para iniciação, monitoramento e descontinuação de terapias moduladoras de CFTR para pacientes com Fibrose Cística (76)

O advento de um novo modulador de CFTR fornece a possibilidade de uma terapia de combinação tripla, conhecida como elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. A combinação de 2 corretores (TEZ e ELX) resulta em uma correção mais efetiva da função CFTR na variante F508del. Assim, o tratamento com ELX/TEZ/IVA propicia melhorias clínicas significativas em pessoas com apenas uma única cópia da variante F508del (independentemente da variante do outro alelo). Quando ELX/TEZ/IVA é adicionado ao tratamento padrão ou substituído por TEZ/IVA em pacientes com 2 cópias de F508del, foram observadas impactos significativos na função pulmonar e níveis de cloreto de no suor (76).

Evidências do mundo real sugerem que os moduladores de CFTR adiam a progressão da doença e provavelmente reduzirão a mortalidade. Todos os pacientes elegíveis devem iniciar a terapia o mais rápido possível para prevenir a progressão da doença pulmonar e comorbidades (76).

Segundo a diretriz, a incorporação da terapia de modulador CFTR de combinação tripla acabaria por substituir LUM/IVA ou TEZ/IVA para maioria das pessoas com 2 cópias da variante F508del e seria indicada para todas as pessoas com FC com uma única variante F508del, fornecendo tratamento altamente impactante para a grande maioria dos canadenses com FC acima de 12 anos de idade (76).

1.6.2 Sociedade Europeia de Fibrose Cística (70)

A Sociedade Europeia de Fibrose Cística definiu as recomendações atualizadas de tratamento para a fibrose cística, publicadas em 2022. A **Tabela 5** fornece e sumariza a declaração do consenso em relação à terapia com moduladores de CFTR.

Tabela 5. Declaração do consenso da Sociedade Europeia de Fibrose Cística.

Declaração de Consenso
Pacientes com FC com idade igual ou superior a seis anos, com uma ou duas variantes F508del, devem fazer tratamento diário com terapia tripla moduladora (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor);
Crianças com FC com variantes elegíveis do gene CFTR devem receber tratamento com ivacaftor a partir dos 4 meses de idade;

Crianças com FC que são homozigotas para a variante F508del, com idade de 2 a 5 anos, devem receber tratamento com terapia moduladora dupla (Lumacaftor-ivacaftor);
Os pacientes com FC devem estar cientes dos dados de eficácia, dados de segurança e perfil de segurança antes do início do tratamento;
Antes de iniciar o tratamento, o paciente com fibrose cística e a família devem discutir detalhadamente com a equipe o impacto da terapia com modulador de CFTR, respaldada por informações por escrito;
Antes de iniciar a terapia com modulador de CFTR, um histórico medicamentoso detalhado deve ser obtido, verificando informações de prescrição e possíveis interações medicamentosas;
Os pacientes devem ser acompanhados pelo menos a cada 3 meses após o início da terapia com modulador de CFTR para monitorar o progresso da terapia e rastrear efeitos colaterais;
As equipes de CF devem monitorar a adesão à terapia moduladora CFTR, por exemplo, usando dados de dispensação de farmácia.

FC: fibrose cística; CFTR: regulador de condutância transmembrana de fibrose cística.

Adaptado de: Southern *et al.* 2022 (70)

1.6.3 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Fibrose Cística (PCDT) nacional (3)

Os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas (PCDT) para fibrose cística foram atualizados pelo Ministério da Saúde em 2021, incluindo recomendações que abrangem o manejo não farmacológico e farmacológico de pacientes com FC (3).

Quanto às terapias farmacológicas, o tratamento precoce das infecções respiratórias, o manejo da insuficiência pancreática e da doença hepática associada à fibrose cística, a fluidização das secreções e a modulação da proteína CFTR foram as principais recomendações neste aspecto na versão 2021. Para pacientes com mais de seis anos de idade, o uso continuado de dornase alfa é indicado porque está associado à melhora ou manutenção da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida. O uso de tobramicina inalatória em pacientes com mais de seis anos de idade é indicado para a erradicação ou tratamento crônico da infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (1).

O tratamento com enzimas pancreáticas em pacientes com insuficiência pancreática está associado ao aumento da absorção de gordura e outros nutrientes, resultando em redução da frequência evacuatória, melhora da consistência das fezes e ganho de peso em pacientes com a doença. Vigilância e intervenção nutricional são recomendadas para pacientes com doença hepática associada à fibrose cística, sendo que o ácido ursodesoxicólico não é mais recomendado para esses pacientes, dadas as evidências clínicas e experimentais atuais do mecanismo fisiopatológico da doença (1).

Por fim, foram adicionadas recomendações específicas para o uso de modulador de CFTR com base na aprovação do ivacaftor pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do SUS (Conitec) em 2020 (48). Ivacaftor é recomendado para uso contínuo em pacientes com mais de 6 anos de idade, com peso de pelo menos 25 kg, que tenham uma das seguintes mutações de gating CFTR (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (1).

1.6.4 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, SBPT (2022) (77)

Recentemente, a SBPT publicou um posicionamento descrevendo evidências e opiniões que sustentam o uso da terapia tripla (ELX-TEZ-IVA) para pessoas com fibrose cística com genética responsiva (portadores de pelo menos uma cópia da variante F508del), em qualquer cenário, independentemente da gravidade da doença (valores da função pulmonar ou achados de imagem). Conforme descrito no documento “*a magnitude dos efeitos nos resultados clínicos e funcionais observados em ensaios randomizados e até ensaios na vida real supera o observado em TODOS os estudos com os medicamentos atualmente disponíveis no SUS; tanto no que se refere aos valores de melhora da função pulmonar, como na melhora dos seios paranasais e das lesões pulmonares, redução das exacerbações, função pancreática, melhora da qualidade de vida, redução das internações, melhora nutricional*”. Finalmente, o posicionamento conclui que o tratamento com Trikafta® é efetivo e seguro mesmo em fases avançadas da doença (77).

2. INFORMAÇÕES DO TRIKAFTA

2.1 Resumo das características do medicamento

Trikafta® está disponível em comprimidos (combinação de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg; co-embalados com ivacaftor 150 mg ou, para indivíduos com peso inferior a 30 kg, combinação de elexacaftor 50 mg, tezacaftor 25 mg e ivacaftor 37,5 mg; co-embalado com ivacaftor 75 mg), que deve ser tomado por via oral juntamente com alimentos que contenham gordura (69).

O elexacaftor e o tezacaftor ligam-se a vários locais na proteína CFTR e, assim, facilitam o processamento celular e o tráfego de formas mutantes de CFTR (incluindo a mutação *F508del*-CFTR). Isso leva a um aumento na quantidade de proteína CFTR disponível na superfície celular, consequentemente, no aumento do transporte de íons cloreto (69).

Embora não tenha contraindicação, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor deve ser usado com cautela em pacientes com testes de função hepática elevados (por exemplo, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina) e com risco de desenvolver catarata. Além disso, o uso concomitante deste medicamento com indutores fortes ou moderados do CYP3A deve ser evitado e/ou monitorado (69).

2.2 Indicação

Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor) é indicado para o tratamento de FC em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação *F508del* no gene CFTR (3).

2.3 Posologia

A dose diária recomendada é de dois comprimidos (elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg, ou, para pessoas com peso inferior a 30 kg, elexacaftor 50 mg, tezacaftor 25 mg e ivacaftor 37,5 mg), que devem ser administrados pela manhã, e um comprimido de ivacaftor 150 mg à noite (75 mg se indivíduos com peso inferior a 30 kg) (ambas as administrações devem ser separadas por um intervalo de 12 horas) (3).

Em caso de falta de até seis horas, o paciente deve administrar a dose o mais rápido possível. Por outro lado, se a dose da manhã for esquecida por mais de seis horas, o paciente deve administrar a dose o mais rápido possível e pular a dose da noite.



Vale ressaltar que o paciente não deve administrar a dose esquecida caso isso tenha ocorrido durante a dose noturna (3).

2.4 Proposta de Preço

O preço dos medicamentos foi retirado da tabela de preços de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), utilizando-se o preço máximo de venda ao governo sem impostos (

Tabela 6).

O modelo de negócio que a Vertex opera no Brasil é aquele em que o Governo é o importador direto dos medicamentos que possuem imunidade tributária, ou seja, o modelo comercial já praticado não contempla a aplicação de tributos.

Tabela 6. Preço de TRIKAFTA® proposto para sua incorporação

Medicamento	PMVG* sem imposto (R\$)	Preço Proposto** (R\$)
Elexacaftor 100 mg / tezacaftor 50 mg / ivacaftor 75 mg	68.321,11	49.058,80
Elexacaftor 50 mg / tezacaftor 25 mg / ivacaftor 37,5 mg	68.321,11	49.058,80

*PMVG: preço máximo de venda ao governo; **Preço proposto (28% de desconto sobre o PMVG sem imposto)
Tabela de preços de medicamentos (CMED) de Nov/2022.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

3.1 Objetivo

O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia, a segurança e a efetividade da associação de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEX/IVA) no tratamento de indivíduos com fibrose cística que apresentam pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

3.2 Pergunta de pesquisa

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

Para revisão da literatura, a pergunta de pesquisa foi estruturada na forma da sigla PICOS (**Tabela 7**).

Tabela 7. Pergunta de pesquisa estruturada no formato PICOS.

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

3.3 Critérios de elegibilidade

3.3.1 Critérios de inclusão

Para realizar a revisão sistemática da literatura, a população-alvo selecionada será a mesma população dos principais ensaios clínicos que levaram à aprovação da ANVISA e endossaram o uso clínico do ELX/TEX/IVA, ou seja, indivíduos com diagnóstico de FC com 6 anos ou mais que têm pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

Revisões sistemáticas da literatura de ensaios clínicos (com ou sem metanálise), ensaios clínicos (randomizados ou não), estudos do mundo real (estudos observacionais longitudinais com ou sem comparador, como estudos de coorte, estudos pós-comercialização ou registros de pacientes) será considerada a avaliação da intervenção na população-alvo.

3.3.2 Critério de exclusão

Estudos in vitro ou em modelos animais, opiniões de especialistas, resumos e revisões narrativas serão excluídos. Além disso, estudos que atendam a qualquer outra característica fora do especificado no PICOS acarretarão na exclusão do estudo.

3.4 Estratégia de busca e bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas no dia 28/07/2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Biblioteca Cochrane, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH específicos para cada base de dados relacionada ao tratamento com Trikafta® (MESH: Trikafta [Supplementary Concept]). As estratégias completas desenvolvidas para cada banco de dados podem ser encontradas no **Quadro 1**. Para a busca, não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação.

Quadro 1. Estratégias de busca desenvolvidas para cada base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados 28/07/2022
MedLine via PubMed	(((((("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination"[Supplementary Concept]) OR ("elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor"[Title/Abstract])) OR ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor"[Title/Abstract])) OR ("elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor"[Title/Abstract])) OR ("elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor"[Title/Abstract])) OR ("ELX/TEZ/IVA"[Title/Abstract])) OR ("trikafta"[Title/Abstract])) OR (((("elexacaftor"[Supplementary Concept]) OR ("elexacaftor"[Title/Abstract])) OR ("VX-445"[Title/Abstract])) OR ("VX445"[Title/Abstract])) AND (((("tezacaftor"[Supplementary Concept]) OR ("tezacaftor"[Title/Abstract])) OR ("VX-661"[Title/Abstract])) AND (((("ivacaftor"[Supplementary Concept]) OR ("ivacaftor"[Title/Abstract])) OR ("VX-770"[Title/Abstract])) OR ("kalydeco"[Title/Abstract]))))	231
Embase	('elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'/exp OR 'elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor':ab,ti OR 'elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor':ab,ti OR 'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor':ab,ti OR 'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor':ab,ti OR 'elx/tez/iva':ab,ti OR 'trikafta':ab,ti) OR (('elexacaftor'/exp OR 'elexacaftor':ab,ti OR 'vx-445':ab,ti OR 'vx445':ab,ti) AND ('tezacaftor'/exp OR 'tezacaftor':ab,ti OR 'vx-661':ab,ti) AND ('ivacaftor'/exp OR 'ivacaftor':ab,ti OR 'vx-770':ab,ti OR 'kalydeco':ab,ti)) AND [embase]/lim	677
The Cochrane Library	((("elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor"):ti,ab,kw OR ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor"):ti,ab,kw OR ("elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor"):ti,ab,kw OR ("elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor"):ti,ab,kw OR ("ELX/TEZ/IVA"):ti,ab,kw OR ("trikafta"):ti,ab,kw) OR (((("elexacaftor"):ti,ab,kw OR ("VX-445"):ti,ab,kw OR ("VX445"):ti,ab,kw) AND ((("tezacaftor"):ti,ab,kw OR ("VX-661"):ti,ab,kw) AND ((("ivacaftor"):ti,ab,kw OR ("VX-770"):ti,ab,kw OR ("kalydeco"):ti,ab,kw)))	56
Lilacs	((("elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor") OR ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor") OR ("elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor") OR ("elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor") OR ("ELX/TEZ/IVA") OR ("trikafta")) OR (((("elexacaftor") OR ("VX-445") OR ("VX445")) AND ((("tezacaftor") OR ("VX-661")) AND ((("ivacaftor") OR ("VX-770") OR ("kalydeco")))))	2

3.4.1 Seleção dos estudos

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no software EndNote® para eliminação de duplicidades. Em seguida, as referências foram adicionadas no Rayyan® – um aplicativo web e móvel para a seleção de estudos elegíveis (Fase 1) por dois revisores independentes, sendo analisado inicialmente o título e resumo e depois (Fase 2), o texto completo. Tanto na Fase 1 quanto na Fase 2 da seleção dos estudos, os revisores eram cegos. Além disso, nos casos de conflitos, eles foram resolvidos por consenso entre os dois revisores.

3.4.2 Extração de dados

A extração de dados foi realizada em duplicata por dois revisores independentes. As seguintes informações foram coletadas das publicações selecionadas: autor, ano de

publicação, tipo de desenho do estudo, local da pesquisa, características demográficas dos pacientes e resultados.

3.5 Qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde. Ensaios clínicos randomizados foram avaliados usando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0), a qualidade dos estudos não randomizados foram avaliados por meio da ferramenta ROBINS-I e revisões sistemática por meio da ferramenta AMSTAR-2.

3.6 Certeza da evidência

A classificação de certeza da evidência de desfechos primários e secundários foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (**Quadro 2**).

Quadro 2. Avaliação de desfechos na revisão sistemática.

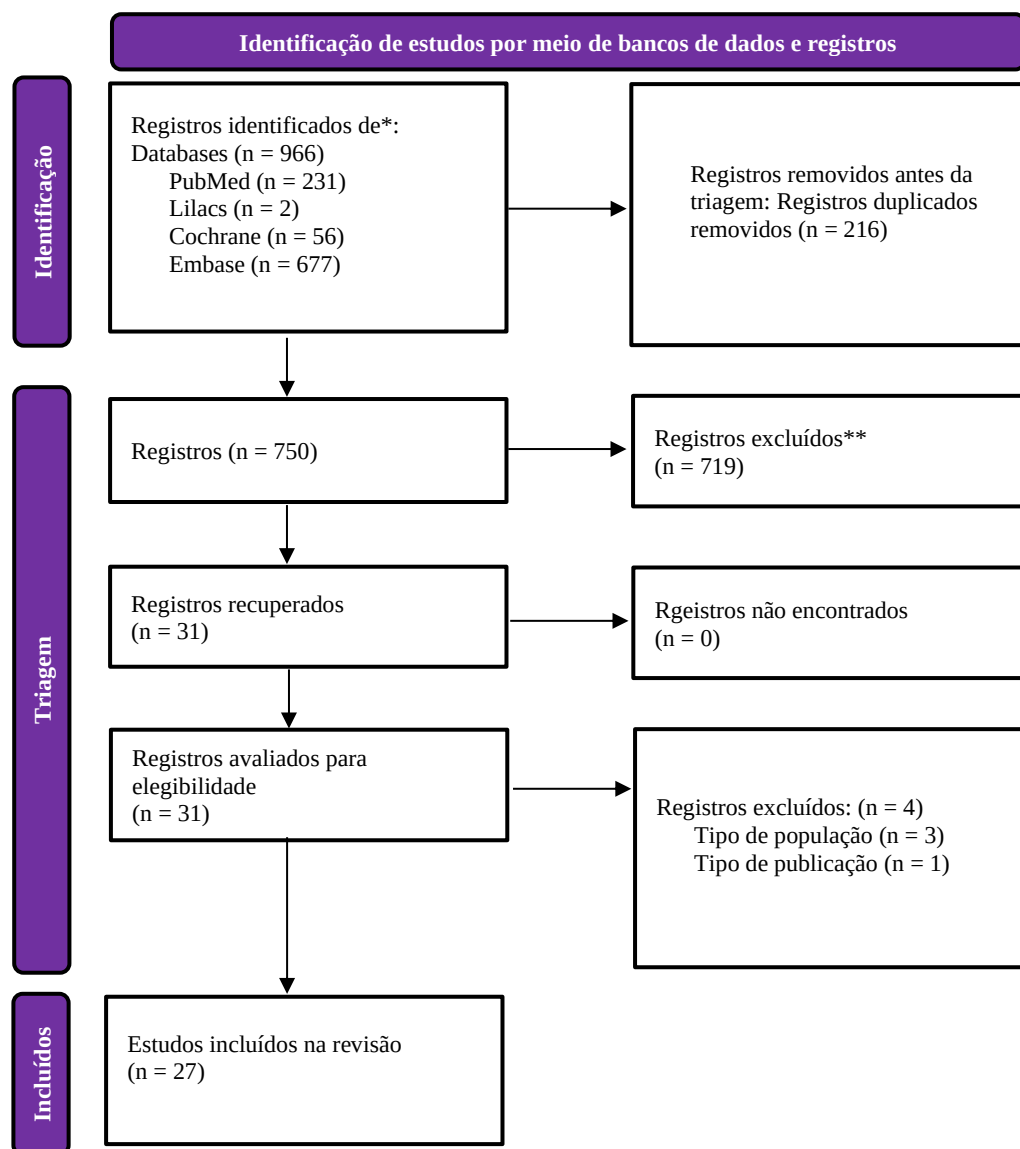
Desfechos	Eficácia/Efetividade	Segurança
Primário (Crítico)	- Mortalidade. - Função pulmonar. - Qualidade de vida relacionada a saúde.	Eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes.
Secundário (Importante)	- Índice de massa corporal e peso corporal - Sintomas respiratórios - Exacerbações pulmonares - Colonização bacteriana pulmonar - Frequência e severidade de infecções agudas - Necessidade de hospitalização e outros tratamentos - Capacidade/tolerância ao exercício	- Eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes. - Descontinuação devido a eventos adversos.

3.7 Resultados

3.7.1 Seleção dos artigos

Após a busca nas bases de dados, foram localizados 966 títulos. Após retiradas das duplicatas, foram obtidos 750 títulos. Os critérios de elegibilidade foram aplicados e dois revisores selecionaram 27 artigos para leitura completa. Os estudos incluídos foram 3 revisões sistemáticas da literatura, 8 ensaios clínicos randomizados e 16 estudos observacionais. Os estudos foram excluídos porque avaliaram populações, intervenções ou desfechos que não foram pré-especificados na questão PICOS (**Figura 4**). Os estudos incluídos são descritos com mais detalhes na próxima seção.

Figura 4. Fluxograma de seleção de artigos.



3.7.2 Descrição dos Estudos Selecionados

3.7.2.1 Revisões Sistemáticas da Literatura

DAGENAIS ET AL. (2020) (78)

Métodos

Dagenais conduziu uma revisão sistemática (RS) para resumir os eventos adversos do mundo real relatados para terapias moduladoras de CFTR. Os bancos de dados MEDLINE, EMBASE, CINAHL e *Web of Science* foram revisados de 2012 a 1º de agosto de 2020, usando estratégias de pesquisa que incluíam as moléculas CFTR, nomes de marcas e termos relacionados à segurança.

Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, séries de casos e relatos de casos publicados como artigos ou resumos em inglês, que incluíam pacientes com FC que receberam pelo menos uma dose de um CFTR disponível no mercado (i.e., IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA ou ELX/TEX/IVA) no cenário do mundo real e relataram eventos adversos que ocorreram durante o tratamento. Os ensaios clínicos foram excluídos.

A avaliação da qualidade foi realizada usando a Ferramenta de Avaliação de Qualidade do *National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute*. Relatos de casos e resumos de conferências não foram avaliados formalmente devido à falta de ferramentas validadas.

A seleção dos estudos, a extração de dados e a avaliação da qualidade foram realizadas por dois revisores independentes, e o protocolo da RS foi registrado no PROSPERO (CRD42020188189).

Resultados

Foram identificados 2.333 registros e, após retirada de duplicatas, foram avaliados 1.849 títulos e resumos. Na segunda rodada, 278 artigos de texto completo foram recuperados e avaliados quanto à elegibilidade. Finalmente, 210 foram excluídos por motivos múltiplos e 68 foram incluídos na síntese qualitativa (31 manuscritos completos e 37 resumos de congressos).

Entre os estudos incluídos, quatro se referiam a ELX/TEZ/IVA: uma coorte retrospectiva com 11 pacientes que relataram apenas transaminite em 36% dos

pacientes, sem qualquer modificação de dose, interrupção ou descontinuação relatada (79), duas séries de casos dos Estados Unidos (80, 81), um relato de caso dos Estados Unidos (82).

À medida que um número crescente de pessoas com FC obtém acesso a moduladores CFTR, é prudente que os profissionais de saúde estejam cientes dos possíveis EAs, bem como das abordagens de prevenção e/ou gerenciamento para otimizar a segurança do paciente. Embora os estudos incluídos nesta revisão agreguem valor ao crescente conhecimento coletivo de possíveis EAs associados aos moduladores CFTR, esta revisão também destaca a necessidade de uma abordagem sistemática e abrangente para o monitoramento de EAs em pacientes que tomam esses medicamentos.

Os estudos referentes a outros CFTRs, séries de casos e relatos de casos não serão descritos neste dossiê devido ao PICOS estabelecido.

GRAMEGNA ET AL. (2020) (83)

Métodos

O objetivo desta RS foi avaliar a eficácia e segurança dos moduladores CFTR para pacientes diagnosticados com FC com diferentes perfis genéticos. Dois revisores realizaram pesquisas na literatura para ensaios clínicos de fase 2 e fase 3 publicados de 1º de janeiro de 2005 a 31 de janeiro de 2020.

Resultados

Um total de 23 estudos foram incluídos (11 estudos de fase 2 e 12 estudos de fase 3). A maioria dos estudos teve como desfecho primário a alteração absoluta do ppVEF1 (n=13, 68%). Sete dos estudos incluídos (37%), especialmente os ensaios de fase 2, tiveram segurança e tolerabilidade como desfecho primário. A concentração de cloreto no suor e o número de exacerbações pulmonares foram desfechos secundários em 15 (79%) e 6 (31%) dos estudos, respectivamente. Os resultados relatados pelo paciente (PROs) foram avaliados como endpoints primários ou secundários em 19 (83%) dos estudos incluídos. Em todos os casos, os PROs foram medidos pelo *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R). Dois dos estudos incluídos avaliaram ELX/TEZ/IVA e estão de acordo com PICOS, portanto também foram incluídos neste dossiê (84, 85).

Dentre os melhores resultados de ppVEF₁ estavam os resultados apresentados por pacientes com Phe508del tratados com ELX/TEZ/IVA. ELX/TEZ/IVA apresentou uma melhora significativa no ppVEF₁, em comparação com o placebo e o aumento da linha de base foi de 10,4 pontos para F/F e 13,8 pontos para F/MF.

A maior alteração na concentração de cloreto no suor foi também descrita para pacientes com Phe508del tratados com ELX/TEZ/IVA.

ELX/TEZ/IVA reduziu em 63% a taxa anualizada de exacerbação pulmonar, em comparação com placebo em pacientes homozigotos Phe508del. O tratamento de combinação tripla também melhorou significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A pontuação do CFQ-R para o domínio respiratório foi aumentada em 20,7 pontos para pacientes F/F e 25,7 pontos para pacientes F/MF, em comparação com placebo.

Os eventos adversos mais comuns foram tosse, exacerbações pulmonares e aumento de AST, ALT ou bilirrubina. Os pacientes com mutação Phe508del recebendo ELX/TEZ/IVA apresentaram efeitos benéficos mais relevantes em termos de função pulmonar, diminuição da exacerbação pulmonar e melhora dos sintomas. Os moduladores CFTR mostraram um perfil de segurança geral favorável.

WANG ET AL. (2022) (86)

Métodos

Wang e colaboradores. conduziram uma revisão sistemática (RS) e meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança dos dados disponíveis da terapia de combinação tripla para pacientes com FC.

No dia 31 de dezembro de 2021, foram pesquisados nas bases de dados Pubmed, *Web of Science* e Cochrane Library usando palavras-chave como “elxacaftor”, “ivacaftor”, “tezacaftor”, “*cystic fibrosis*” e outros termos semelhantes. Os critérios de inclusão foram: 1) pacientes diagnosticados com FC com pelo menos uma mutação Phe508del CFTR; 2) tratamento com terapia de combinação tripla (corretor de última geração mais corretor mais potencializador); 3) estudos com placebo ou controle ativo; 4) resultados, incluindo alteração absoluta desde a linha de base em ppVEF₁, alteração absoluta desde a linha de base na concentração de cloreto no suor e alteração absoluta desde a linha de base no escore do domínio respiratório do CFQ-R e eventos adversos; e 5) Ensaios clínicos randomizados. Foram excluídos relatos de casos ou

revisões, estudos de braço único, estudos pré-clínicos ou experimentos in vitro, estudos que não relataram os resultados de interesse e estudos publicados em idioma diferente do inglês.

A seleção do estudo e extração de dados foram realizadas por dois revisores independentes, e o risco de viés foi avaliado usando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias*. Após a RS, uma meta-análise foi realizada no RevMan 5.3 usando o modelo de efeitos aleatórios. O risco relativo (RR) foi usado para resultados binários e o modelo de variância inversa para resultados contínuos como medidas de associação. A heterogeneidade foi avaliada usando o teste I^2 e a análise de subgrupo foi realizada se a heterogeneidade fosse significativa (isto é, $I^2 > 50\%$ e $p < 0,05$).

O protocolo da RS e a metanálise foram registrados no PROSPERO (CRD42021293402).

Resultados

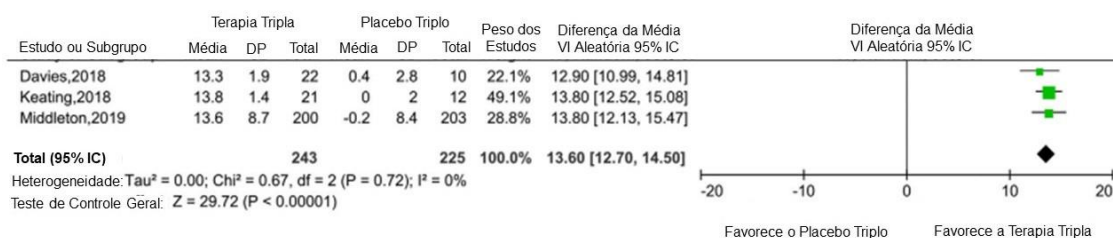
Um total de 361 registros foram identificados nas bases de dados eletrônicas, 133 duplicatas foram removidas e 228 títulos e resumos foram examinados. Dos 32 registros elegíveis para triagem de texto completo, 2 foram excluídos por serem relatos de caso, 16 eram revisões de resumos de congressos, quatro eram estudos de braço único ou dados sobrepostos e quatro eram estudos ou experimentos pré-clínicos. Finalmente, seis ensaios clínicos randomizados foram incluídos na análise qualitativa e quantitativa (84, 85, 87-90).

Cinco dos estudos incluídos tinham ELX/TEZ/IVA como intervenção (84, 85, 88-90) e um tinha VX659/TEZ/IVA (87). Todos os ensaios clínicos randomizados incluídos em Wang et al. RSL e meta-análise que usaram ELX/TEZ/IVA também foram incluídos neste dossiê e serão resumidos na próxima seção. Vale ressaltar que, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés em todos os cinco aspectos (viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito e viés de relatório).

Resultados de eficácia da terapia tripla com ELX/TEZ/IVA

Três estudos usaram comparador de placebo triplo (84, 85, 87) e os resultados agrupados são apresentados abaixo. A estimativa combinada da mudança absoluta no ppVEF₁ no grupo de terapia de combinação tripla foi significativamente maior do que no grupo placebo, com baixa heterogeneidade (diferença média [DM] 13,6; intervalo de confiança de 95% [IC], 12,7–14,5, $I^2 = 0\%$) (**Figura 5**).

Figura 5. Forest plot de ppVEF₁ da terapia de combinação tripla versus placebo tripla em pacientes com genótipo F/MF

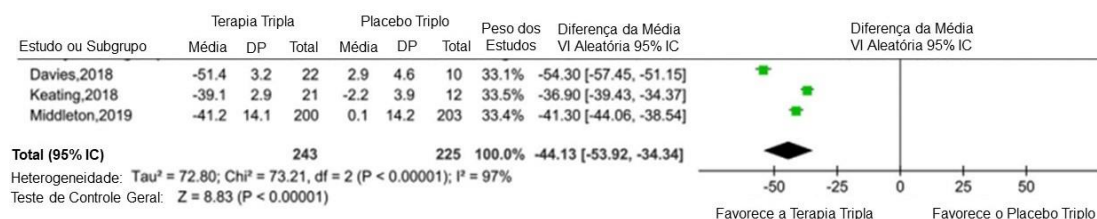


Abreviações: ppVEF₁ - percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança.

Referência: Wang et al., 2022 (86).

A concentração de cloreto no suor foi menor para a terapia tripla do que no grupo placebo (DM, -44,13; IC 95%, -53,92 a -34,34, $I^2=97\%$, $p<0,001$) (**Figura 6**).

Figura 6. Forest plot da concentração de cloreto no suor da terapia de combinação tripla versus placebo tripla em pacientes com genótipo F/MF.

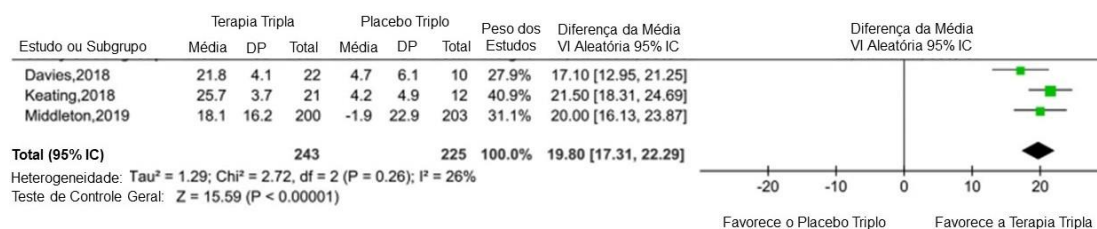


Abreviações: DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança.

Referência: Wang et al., 2022 (86).

O CFQ-R foi maior na terapia de combinação tripla do que no placebo tripla, com heterogeneidade incerta (**Figura 7**).

Figura 7. Forest plot do CFQ-R da terapia de combinação tripla versus placebo tripla para pacientes com genótipo F/MF



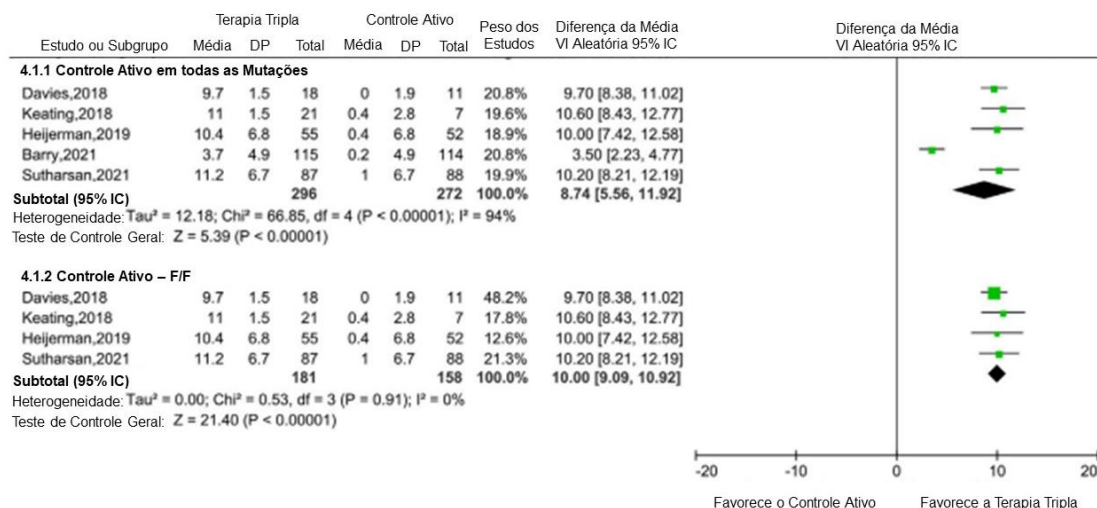
Abreviações: CFQ-R- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised;; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC = intervalo de confiança.

Referência: Wang et al., 2022 (86).

Cinco estudos usaram comparadores ativos para todas as mutações (84, 87-90). Os dados de Barry et al., 2021 incluíram F/gating de mutações RF e foram incluídos na meta-análise geral, mas excluídos na análise do subgrupo de mutações F/F (90). Os resultados agrupados são apresentados abaixo.

A mudança absoluta de ppVEF₁ com a terapia de combinação tripla versus controle ativo foi significativamente maior, com heterogeneidade significativa (DM, 8,74; IC 95%, 5,56–11,92, I²=94%, p<0,001). Na análise de subgrupo, a estimativa combinada foi ainda maior, com heterogeneidade não significativa (DM, 10,00; IC 95%, 9,09–10,92, I²=0%) (**Figura 8**).

Figura 8. Forest plot de ppVEF₁ da terapia de combinação tripla versus controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para F/F.

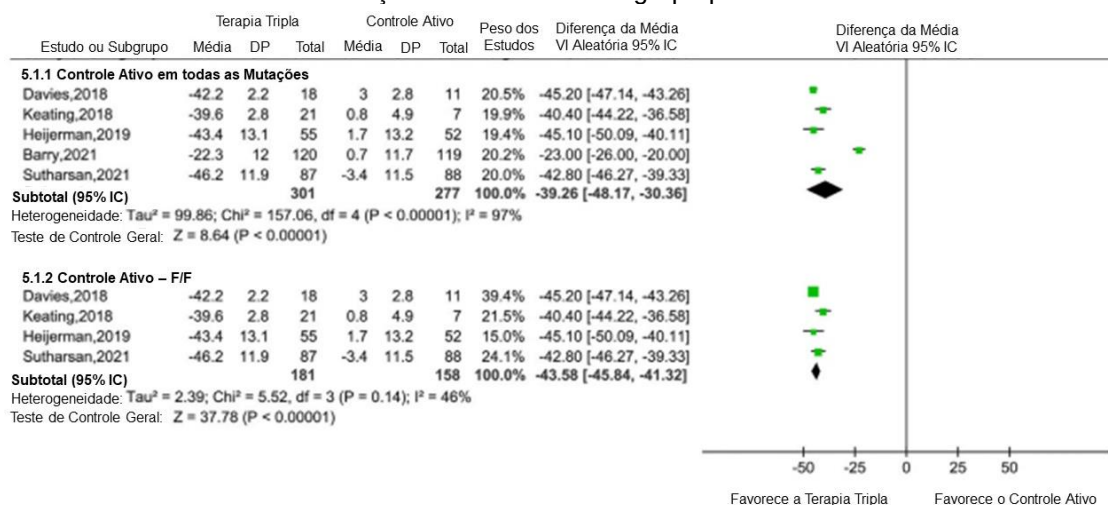


Abreviações: ppVEF₁ - percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança.

Referência: Wang et al., 2022 (86).

A mudança absoluta na concentração de cloreto no suor foi menor para a terapia tripla, com alta heterogeneidade para todas as mutações (DM, -39,26; IC 95%, -48,17 a -30,36, I²=97%, p<0,001) e com heterogeneidade pouco clara na análise de subgrupo (DM, -43,58; IC 95%, -45,84 a -41,32, I²=46%) (**Figura 9**).

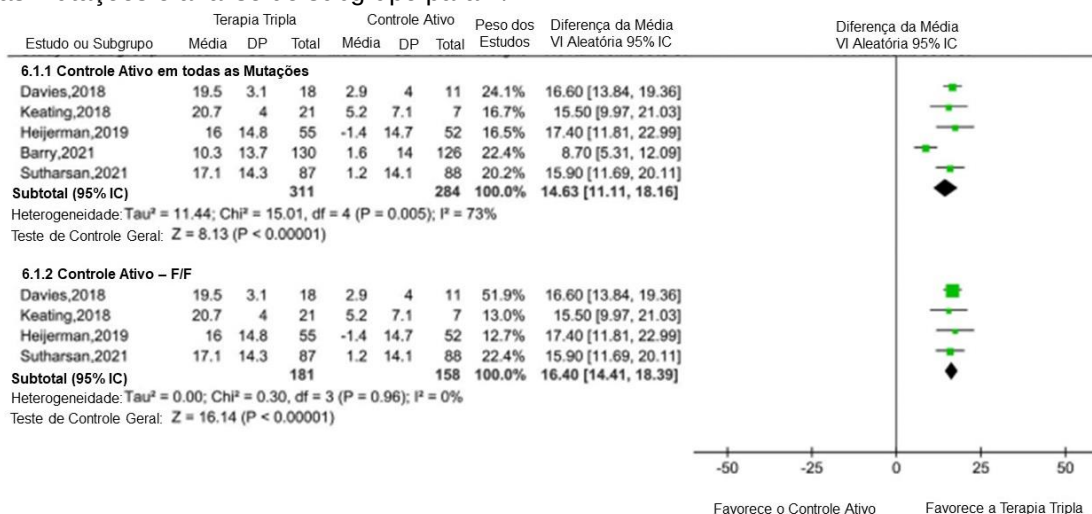
Figura 9. Forest plot da concentração de cloreto no suor da terapia de combinação tripla versus controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para F/F.



Abreviações: DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança.
Referência: Wang et al., 2022 (86).

Para CFQ-R, a mudança absoluta foi maior no grupo de terapia tripla do que no grupo ativo para todas as mutações (DM, 14,63; 95% IC, 11,11–18,16, $I^2=73\%$, $p=0,005$) e no F Subgrupo /F (DM, 16,40; IC 95%, 14,41–18,39, $I^2=0\%$) (**Figura 10**).

Figura 10. Forest plot do CFQ-R da terapia de combinação tripla versus controle ativo em todas as mutações e análise de subgrupo para F/F.



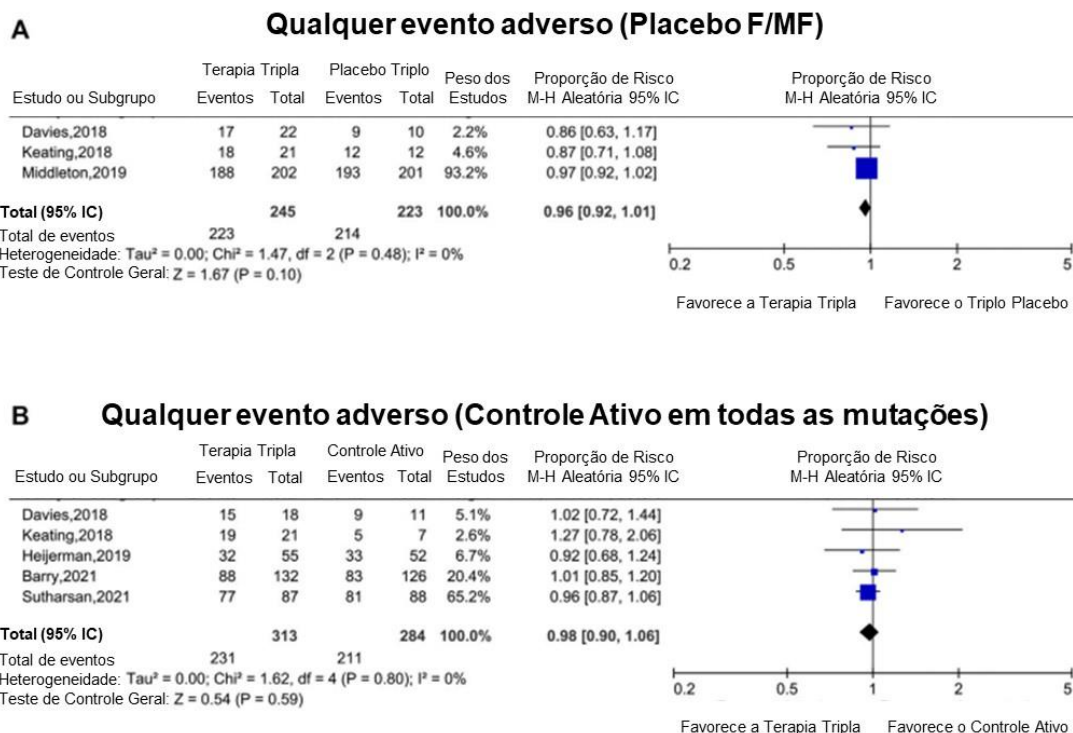
Abreviações: CFQ-R- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança.
Referência: Wang et al., 2022 (86).

Segurança

Três estudos foram incluídos na análise agrupada para eventos adversos na comparação placebo para pacientes F/MF (84, 85, 87), e cinco estudos foram incluídos na comparação de controle ativo para todas as mutações (84, 87-90).

A incidência combinada de quaisquer eventos adversos no grupo de terapia tripla foi quase a mesma do grupo placebo (RR, 0,96; IC 95%, 0,92–1,01, $I^2=0\%$) assim como no grupo ativo (RR, 0,98; IC 95%, 0,90–1,06, $I^2=0\%$). A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada em todos os grupos e não foram observadas diferenças claras na descontinuação do tratamento (**Figura 11**).

Figura 11. Forest plot de qualquer evento adverso da terapia de combinação tripla versus (A) placebo tripla em mutações F/MF e (B) controle ativo em todas as mutações.



Abreviações: M-H- Mantel-Haenszel; DP- desvio padrão; IV- inverso da variância; IC- intervalo de confiança.
 Referência: Wang et al., 2022 (86).

Em conclusão, a terapia tripla apresentou eficácia e segurança significativa no tratamento da FC, em comparação com placebo ou controle ativo para pacientes com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

Como mencionado anteriormente, Wang e colaboradores incluíram e avaliaram todos os ensaios clínicos randomizados de ELX/TEZ/IVA em sua meta-análise. Dessa forma e considerando a hierarquia de evidências, esses ensaios clínicos randomizados



e seus principais resultados de eficácia (**Tabela 8**) e segurança (**Tabela 9**) são resumidos abaixo a seguir.

3.7.2.2 Ensaios Clínicos Randomizados

Tabela 8. Resumo dos ensaios clínicos randomizados.

Autor (Ano)	Tretamento	Faixa etária / Genótipos	Percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF ₁)	Cloretos no suor (SwCL)	Qualidade de vida relacionado a saúde	Conclusão do autor
Middleton et al. (2019) (85) Estudo VX17-445-102	ELX (200 mg) TEZ (100 mg) IVA (300 mg) vs. Placebo	Pacientes com 12 anos ou mais F/MF	ELX–TEZ–IVA, em relação ao placebo, resultou em um ppVEF ₁ que foi 13,8 pontos maior em 4 semanas e 14,3 pontos maior em 24 semanas	Concentração de SwCL foi menor que 41,8 mmol por litro (P<0,001 para todas as comparações)	Pontuação do domínio respiratório no <i>Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised</i> (intervalo de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando uma maior qualidade de vida relatada pelo paciente em relação aos sintomas respiratórios; diferença mínima clinicamente importante, 4 pontos) que foi 20,2 pontos maior.	ELX–TEZ–IVA foi eficaz em pacientes com fibrose cística heterozigotos para a mutação Phe508delCFTR e uma mutação de função mínima, nos quais regimes moduladores de CFTR anteriores demonstraram resultados satisfatórios.
Heijerman et al. (2019) (88) Estudo VX17-445-103	ELX (200 mg) TEZ (100 mg) IVA (300 mg) vs. Placebo ou controle ativo	Pacientes com 12 anos ou mais F/F	O grupo ELX–TEZ–IVA mais ivacaftor teve melhorias no desfecho primário de ppVEF ₁ (diferença de tratamento de média dos mínimos quadrados [LSM] de 10,0 pontos percentuais [IC de 95% 7,4 a 12,6], p<0,0001)	Concentração de SwCL (diferença de tratamento LSM –45.1 mmol/L [95% CI –50.1 a –40.1], p<0.0001) em comparação com o grupo tezacaftor mais ivacaftor	Pontuação CFQ-R RD (diferença de tratamento LSM 17,4 pontos [IC 95% 11,8 a 23,0], p<0,0001) em comparação com o grupo tezacaftor mais ivacaftor	ELX–TEZ–IVA forneceu benefício clinicamente robusto em comparação com tezacaftor mais ivacaftor, com um perfil de segurança favorável e mostrou potencial de proporcionar melhorias transformadoras na vida de pessoas com fibrose cística e homozigotos para a mutação F508del.

Barry et al., (2021) (90)-Estudo VX18-445-104	ELX (200 mg) TEZ (100 mg) IVA (300 mg) vs. Controle ativo com IVA ou IVA-TEZ	Pacientes com 12 anos ou mais F-gating/RF	ELX-TEZ-IVA levou um aumento maior que 3,7 pontos percentuais de ppVEF ₁ (95% intervalo de confiança [IC], 2,8 a 4,6) em relação à linha de base e maior em 3,5 pontos percentuais (95% CI, 2,2 a 4,7) em relação ao controle ativo	ELX-TEZ-IVA: concentração de SwCL foi menor em 22,3 mmol por litro (95% CI, 20,2 a 24,5) em relação à linha de base e menor em 23,1 mmol por litro (95% CI, 20,1 a 26,1) em relação ao controle ativo (P <0,001 para todas as comparações)	A alteração da linha de base no escore do domínio CFQ-R RD com ELX-TEZ-IVA foi de 10,3 pontos (IC de 95%, 8,0 a 12,7) e com controle ativo foi de 1,6 pontos (IC de 95%, -0,8 a 4,1)	ELX-TEZ-IVA foi eficaz e seguro em pacientes com genótipos Phe508del gating ou Phe508del-função residual e conferiu benefício adicional em relação aos moduladores CFTR anteriores.
Griese et al. (2021) (91) Estudo VX17-445-105	ELX (200 mg) TEZ (100 mg) IVA (150 mg) (Sem comparador)	Pacientes com 12 anos ou mais Ao menos um alelo F508del-CFTR	F/MF: as alterações absolutas médias desde a linha de base (IC 95%) em ppVEF ₁ na semana 24 foram de 14,9 (13,5–16,3) e 14,3 (12,9–15,7) pontos percentuais naqueles que estavam no respectivo placebo (n = 189) ou grupos ELX/TEZ/IVA (n = 180) no estudo principal F/MF. F/F: as alterações absolutas médias desde o início (95% IC) em ppVEF ₁ na Semana 36 foram de 12,8 (10,1–15,4) pontos percentuais naqueles que estiveram nos grupos ELX/TEZ/IVA (n = 51), respectivamente, em o estudo principal F/F	Não reportado	Não reportado	Os resultados desta análise interina de grupo combinado demonstram a segurança e a eficácia sustentada do tratamento de longo prazo com ELX/TEZ/IVA em pacientes com FC de 12 anos ou mais com um ou mais alelos F508del.
Zemanick et al. (2021) (92) Estudo VX18-445-106	ELX (100 mg) TEZ (50 mg) IVA (150 mg) (Sem comparador)	Pacientes com 6 a 11 anos de idade Ao menos um alelo F508del-CFTR	O tratamento com ELX/TEZ/IVA melhorou porcentagem do VEF1 previsto (10,2 pontos percentuais; intervalo de confiança de 95% [IC], 7,9 a 12,6) em 24 semanas	O tratamento com ELX/TEZ/IVA melhorou o SwCL (-60,9 mmol/L; 95% CI, -63,7 a -58,2) em 24 semanas	O tratamento com ELX/TEZ/IVA melhorou a pontuação do domínio respiratório revisado do Questionário CF (7,0 pontos; IC de 95%, 4,7 a 9,2) em 24 semanas	Os resultados mostraram que ELX/TEZ/IVA é seguro e eficaz em crianças de 6 a 11 anos com pelo menos um alelo F508del-CFTR, apoiando seu uso nessa população de pacientes

Sutharsan et al. (2021) (89) Estudo VX18-445-109	ELX (200 mg) TEZ (100 mg) IVA (300 mg) vs. Controle ativo	Pacientes com 12 anos ou mais F/F	O ppVEF ₁ médio aumentou 11,2 pontos percentuais (IC 95% 9,8 a 12,6) no grupo ELX–TEZ–IVA e 1,0 pontos percentuais (–0,4 a 2,4) no grupo tezacaftor mais ivacaftor (diferença de tratamento mínimos quadrados 10·2 pontos percentuais [8·2 a 12·1], p<0·0001)	A concentração média de SwCL diminuiu em 46,2 mmol/L (95% CI 43,7 a 48,7) no grupo ELX–TEZ–IVA e em 3,4 mmol/L (1,0 a 5,8) em o grupo tezacaftor mais ivacaftor (diferença de tratamento mínimos quadrados –42·8 mmol/L [–46·2 a –39·3], nominal p<0·0001).	A pontuação média do domínio respiratório do CFQ-R aumentou em 17,1 pontos (95% CI 14,1 a 20,1) no grupo ELX–TEZ–IVA e em 1,2 pontos (–1,7 a 4,2) no grupo tezacaftor mais ivacaftor (diferença de tratamento de mínimos quadrados 15·9 pontos [95% CI 11·7 a 20·1], p<0·0001)	O regime ELX/TEZ/IVA foi seguro e bem tolerado, e proporcionou melhoras clínicas significativas na qualidade de vida relacionada à respiração e função pulmonar, bem como melhora na função CFTR, mudanças que duraram mais de 24 semanas e superiores àquelas observado com tezacaftor mais ivacaftor nesta população de pacientes.
Mall et al. (2022) (93) Estudo VX19-445-116	ELX (200 mg) TEZ (100 mg) IVA (150 mg) vs. Placebo	Pacientes com 6 a 11 anos de idade F/MF	ppVEF ₁ (diferença de tratamento entre os grupos, 11,0 pontos percentuais; 95%, IC 6,9 a 15,1) em comparação com placebo desde o início até a Semana 24.	O tratamento com ELX/TEZ/IVA também levou a melhorias no desfecho secundário da concentração de cloreto no suor (diferença de tratamento entre os grupos, –51,2 mmol/L; 95% CI, –55,3 a –47,1)	Pontuação do domínio respiratório revisada do CFQ-R (diferença de tratamento entre os grupos, 5,5 pontos; IC de 95%, 1,0 a 10,0) em comparação com o placebo desde o início até a Semana 24.	O tratamento com ELX/TEZ/IVA levou a melhorias significativas na função pulmonar, bem como melhorias robustas nos sintomas respiratórios e na função CFTR. ELX/TEZ/IVA foi geralmente seguro e bem tolerado nesta população pediátrica sem novos achados de segurança.
Davies et al. (2018) (87)	VX-659 (400 mg) TEZ (100 mg) IVA (300 mg) vs. Placebo	Pacientes com 18 anos ou mais F/MF and F/F	VX-659–TEZ/IVA resultou em aumentos médios significativos na porcentagem do VEF1 previsto até o dia 29 (P<0,001) de até 13,3 pontos em pacientes com genótipos Phe508del–MF; em pacientes com o genótipo F/F já recebendo tezacaftor-ivacaftor, a adição de VX-659 resultou em um aumento adicional de 9,7 pontos na porcentagem do VEF1 previsto.	As concentrações de SwCL melhoraram em ambas as populações de pacientes.	As pontuações no domínio respiratório do CFQ-R melhoraram em ambas as populações de pacientes.	A atividade robusta in vitro de VX-659–TEZ/IVA visando a proteína Phe508del CFTR traduziu-se em melhorias para pacientes com genótipos F/MF e F/F. Os esquemas de combinação tripla VX-659 têm o potencial de tratar a causa subjacente da doença em aproximadamente 90% dos pacientes com fibrose cística.



Segurança

ELX/TEZ/IVA foi seguro e bem tolerado em todos os estudos de Fase 3/3b, com poucos pacientes descontinuando devido a EAs (ou seja, <2% dos pacientes tratados com IVA/TEZ/ELX em todos os estudos).

Os EAs experimentados por pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA foram geralmente de gravidade leve ou moderada; nenhum EA com risco de vida foi relatado no grupo ELX/TEZ/IVA em nenhum dos estudos. No geral, o perfil de segurança de ELX/TEZ/IVA foi consistente com complicações comuns relacionadas à FC em pacientes com idade ≥ 12 anos (Heijerman, McKone et al. 2019, Middleton, Mall et al. 2019, Barry, Mall et al. 2021, Sutharsan, McKone et al. 2021). O perfil de segurança de ELX/TEZ/IVA foi semelhante em todos os subgrupos de pacientes, incluindo aqueles definidos por idade, sexo, ppVEF₁ inicial, região geográfica e genótipo (**Tabela 9**).

Tabela 9. Sumário dos resultados de segurança.

Autor (Ano)	Faixa etária / Genótipos	Tempo de acompanhamento	Reações adversas a medicamentos em ≥5% dos pacientes tratados com TRIKAFTA e superiores ao comparador em ≥1%	Eventos adversos sérios	Descontinuação em função dos eventos adversos
Middleton et al., (2019) (85) - Estudo VX17-445-102	Pacientes com 12 anos ou mais F/MF	24 semanas	Não	Eventos adversos sérios ocorreram em 28 pacientes (13,9%) no grupo ELX/TEZ/IVA e 42 pacientes (20,9%) no grupo placebo	Dois pacientes (1,0%) no grupo ELX/TEZ/IVA descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, incluindo erupção cutânea em um paciente e hipertensão portal em um paciente com cirrose hepática preexistente. Nenhum paciente no grupo placebo descontinuou o tratamento devido a um evento adverso.
Heijerman et al., (2019) (88) - Estudo VX17-445-103	Pacientes com 12 anos ou mais F/F	4 semanas	Não	Nenhum paciente no grupo ELX/TEZ/IVA e um paciente (2%) no grupo TEZ/IVA apresentou um evento adverso relatado como grave	Não houve relato de evento adverso que levou à descontinuação do regime de tratamento em nenhum dos grupos.
Barry et al., (2021) (90) - Estudo VX18-445-104	Pacientes com 12 anos ou mais F-gating/RF	8 semanas	Não	Cinco (3,8%) pacientes do grupo ELX/TEZ/IVA e 11 (8,7%) do grupo controle ativo apresentaram eventos adversos sérios.	Dois (1,6%) pacientes e um (0,8%) paciente do controle e ELX/TEZ/IVA, respectivamente, descontinuaram devido a eventos adversos.
Griese et al. (2021) (91) - Estudo VX17-445-105	Pacientes com 12 anos ou mais Ao menos um alelo F508del-CFTR	24 semanas	Não	Oitenta pacientes (15,8%) apresentaram eventos adversos sérios, principalmente exacerbações pulmonares infecciosas (8,3%), hemoptise (1%) e síndrome de obstrução intestinal distal (1%)	Sete (1,4%) participantes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, incluindo eventos hepáticos (n=4), depressão (n=1), rash (n=1) e tino e contusão (n=1, no mesmo paciente).
Zemanick et al., (2021) (92) - Estudo VX18-445-106	Pacientes com 6 a 11 anos de idade Ao menos um alelo F508del-CFTR	24 semanas	Não	Um (1,5%) paciente apresentou evento adverso sério (eventos concomitantes de infecção por rinovírus e pneumonia).	Um paciente (1,5%) descontinuou o tratamento devido a erupção cutânea e nenhuma morte foi relatada durante o acompanhamento de segurança
Sutharsan et al., (2021) (89) - Estudo VX18-445-109	Pacientes com 12 anos ou mais F/F	24 semanas	Não	Catorze (16%) pacientes tratados com TEZ/IVA e cinco (6,0%) pacientes do grupo ELEX/TEZ/IVA tiveram eventos adversos sérios	Dois (2,3%) pacientes tratados com TEZ/IVA (1 caso por transtorno psicótico e o outro transtorno obsessivo compulsivo) e um (1,1%) paciente do grupo ELX/TEZ/IVA (ansiedade e depressão) descontinuaram o tratamento.

Mall et al. (2020) (93) - Estudo VX19- 445-116	Pacientes com 6 a 11 anos de idade F/MF	24 semanas	Não	Eventos adversos sérios foram relatados em 4 pacientes (6,7%) no grupo ELX/TEZ/IVA e em 9 pacientes (14,8%) no grupo placebo.	Um participante (1,7%) que recebeu ELX/TEZ/IVA teve uma erupção cutânea grave e descontinuou o tratamento
---	--	------------	-----	---	---

3.7.2.3 Estudos observacionais

Tabela 10. Resumo dos principais resultados de segurança e eficácia de estudos de evidências do mundo real de ELX/TEZ/IVA.

Características do estudo	Objetivo	Função pulmonar	Qualidade de vida relacionada a saúde	Estado nutricional	Segurança	Conclusão do autor
Djavid 2021 (94) País: USA Duração: 12 meses População: Pacientes adultos com FC com doença pulmonar avançada (ppVEF1 <40) que iniciaram a terapia entre agosto de 2019 e dezembro de 2020; 41% dos pacientes eram homozigotos F/F; N= 22	Caracterizar os resultados de curto e longo prazo associados a ELX/TEZ/IVA nesta população	Aumento de +7,6 (Intervalo: 1, 19; P<0,001) no ppVEF1 desde o início até 12-15 meses Redução -2,38 (DP: 2,20; P<0,001) do PEx por paciente desde o início até 12 meses	Aumento de +45,6 (DP: 15,9; P=0,003) na pontuação do CFQ-R RD desde o início até 6 meses	Aumento de +2,0 (Intervalo: -0,1, 5,7; P <0,001) no IMC desde o início até 12 meses	Sem preocupações com segurança ou tolerabilidade	A combinação de ELX/TEZ/IVA foi bem tolerada e foi associada com melhorias clinicamente significativas em pacientes com FC com doença pulmonar avançada. Os resultados indicaram que este tratamento retarda a necessidade de transplante de pulmão.
Burgel 2021 (95); País: França Duração: 3 meses (Dez 2019 to Aug 2020) População: Pacientes com FC com doença pulmonar avançada (ppVEF1 <40), ≥12 anos com ≥ 1 mutação F508del-CFTR, N = 245	Avaliar os efeitos de ELX/TEZ/IVA em pacientes com FC e doença respiratória avançada.	Aumento +15,1 em ppVEF1 de linha de base para 3 meses (P<0,0001) 89% dos pacientes que estavam na lista de transplante de pulmão ou em avaliação para transplante foram removidos ou não preenchiam mais os critérios Redução de 2 vezes no número de transplantes de pulmão	Não reportado	Aumento +4,2 kg em peso (P<0,0001)	Os eventos adversos foram geralmente leves e todos os pacientes puderam continuar o tratamento	Em pacientes com doença avançada, o ELX/TEZ/IVA está associado à rápida melhora clínica, muitas vezes levando à suspensão da indicação de transplante pulmonar.

realizados em comparação com
anos anteriores

DiMango 2021 (96); País: USA Duração: 3 meses População: pacientes adultos elegíveis para ELX/TEZ/IVA (33% dos pacientes eram homozigotos para F508del-CFTR N = 43	O objetivo deste estudo é medir o efeito de ELX/TEZ/IVA na qualidade de vida nasossinusal e geral relatada pelo paciente e determinar a relação entre as alterações nessas duas medidas de resultado.	Aumento de +11,0 em ppVEF1 entre a linha de base para 3 meses (P<0,001)	Melhoria significativa em todos os domínios do SNOT-22 e quase todos os domínios do o CFQ-R	Aumento de +0,9 kg/m2 no IMC desde o início até 3 meses (P<0,001)	Não reportado	Os pacientes com FC que tomam ELX/TEZ/IVA experimentaram uma melhora significativa na qualidade de vida nasossinusal e relacionada à saúde.
Douglas 2020 (97); País: USA Duração: média de acompanhamento de 146 dias População: pacientes adultos com FC com ≥ 1 mutação F508del-CFTR N = 25	O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de ELX/TEZ/IVA na qualidade de vida nasossinusal medida pelo questionário Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) de 22 itens em uma coorte de adultos com FC na Universidade da Pensilvânia.	Não reportado	Melhora significativa na pontuação total do SNOT-22 (-10,18; P=0,004) Melhorias significativas também foram observadas nos domínios rinológico, extra-rinológico e orelha/face SNOT-22 (P<0,05)	Não reportado	Não reportado	Em resumo, o novo modulador de CFTR é altamente eficaz ELX/TEZ/IVA leva a um aumento significativo qualidade de vida nasossinusal em adultos com FC conforme medido pelo questionário SNOT-22.

Carnovale 2021 (98)

País: Itália

Duration: 6 meses; dados de PEX e uso de antibióticos foram registrados por 12 meses antes de iniciar ELX/TEZ/IVA

População: pacientes ≥ 12 anos com 1 mutação F508del-CFTR e 1 mutação qualificadora MF e doença pulmonar grave (ou seja, definida como maior ppVEF1 <40 nos 2 meses anteriores, ou estar em uma lista de espera para transplante de pulmão, ou documentação de avaliação para transplante de pulmão, mas considerado inadequado devido a contra-indicações);

N = 47

Este estudo determinou a eficácia e segurança do tratamento ELX/TEZ/IVA em uma coorte de pacientes com FC

Aumento de +14,16 no ppVEF1 desde o início até 6 meses ($P<0,0001$)

Apenas 12,8% (6/47) dos pacientes apresentaram melhorias no ppVEF1 de <5 pontos

O tratamento com ELX/TEZ/IVA resultou em uma taxa anualizada de PEX estimada 77% menor; um paciente necessitou de antibióticos IV e 63,8% dos pacientes permaneceram livres de PEX durante o período de acompanhamento de 6 meses. Os 3 pacientes aguardavam transplante pulmonar no início do estudo; todos foram retirados da lista de espera ao final do período de acompanhamento de 6 meses.

Aumento de +36,0 no CFQ-R RD desde o início até 6 meses ($P<0,00001$)

Aumento de +33,8 metros no 6MWT desde a linha de base até 6 meses ($P=0,0011$)

Aumento de +1,8 kg/m² no IMC desde o início até 6 meses ($P<0,0001$)

Não foram observados EAs relacionados ao tratamento que levaram à interrupção de ELX/TEZ/IVA e nenhum paciente retirou-se do tratamento com ELX/TEZ/IVA

Nenhum resultado anormal relevante atribuível a ELX/TEZ/IVA foi identificado

Nenhuma morte ocorreu durante o período do estudo

ELX/TEZ/IVA foi clinicamente eficaz e seguro em pacientes com doença pulmonar de FC avançada com genótipo F/MF

Petersen 2021 (99) Duração: Média de acompanhamento de 12,2 meses País: USA População: pacientes adultos com FC com ≥ 1 mutação F508del-CFTR (58% dos pacientes eram homozigotos para F508del-CFTR; 42% eram heterozigotos para F508del-CFTR; N= 134	Avaliar o efeito do tratamento ELX/TEZ/IVA sobre o peso corporal, IMC, pressão arterial, glicemia aleatória, hemoglobina A1c, lipídios plasmáticos, proteínas plasmáticas e ppVEF1 e se esses efeitos variaram de acordo com o status de diabetes relacionado à FC ou genótipo	Taxa média anualizada de aumento de +7,81 por ano (95% CI: 6,39, 9,23; P<0,0001) Este efeito não foi modificado pelo genótipo (P = 0,93) ou status da diabetes relacionado à FC (P = 0,25)	Não reportado	Aumento de +1,65 kg/m² no IMC desde o início até o último acompanhamento (95% CI: 1,37, 1,93; P<0,05) A diferença anualizada na trajetória do IMC foi de +1,47 kg/m²/ano (95% CI: 1,08, 1,87; P<0,0001) A diferença anualizada na trajetória do peso corporal foi de +4,43 kg/ano (95% CI: 3,14, 5,36; P<0,0001)	Não reportado	Em conclusão, o uso de ELX/TEZ/IVA está contribuindo para mudar o panorama da nutrição na FC. Além de fornecer serviços de suporte nutricional para identificar e tratar pacientes com baixo peso, os médicos devem monitorar os pacientes com FC em busca de evidências de sobrepeso e complicações relacionadas.
Scully 2021 (100) Duração: mediana de 2,6 semanas antes do início do ELX/TEZ/IVA para uma mediana de 7,1 meses (intervalo de 3 a 11 meses) após o início do ELX/TEZ/IVA País: USA População: pacientes adultos com FC com ≥ 1 mutação F508del-CFTR e com ou sem diabetes relacionado à FC N = 34	Investigar o efeito da iniciação de ELX/TEZ/IVA na glicemia de adultos com FC usando monitoramento contínuo de glicose	Aumento de +12 em ppVEF1 desde o início pré-ELX/TEZ/IVA até o início pós-ELX/TEZ/IVA (P<0,0001) Aumento de +7 em FVC desde o início pré-ELX/TEZ/IVA até o início pós-ELX/TEZ/IVA (P=0,0005)	Não reportado	Aumento +0,4 kg/m² no IMC (P=0,240) Aumento de +2,7 kg no peso (P=0,123) Glicose média, SD, % de tempo >200 mg/dL e pico de glicose do sensor diminuíram após o início de ELX/TEZ/IVA; % de tempo na faixa alvo 70-180 mg/dL aumentada (P<0,05 para todas as comparações) Nenhuma mudança significativa na hipoglicemia medida por CGM ou auto-relatada após o início de ELX/TEZ/IVA foi observada	Não reportado	O início de ELX/TEZ/IVA em adultos com FC foi associado à melhora das medidas de hiperglicemia e variabilidade glicêmica derivadas do monitoramento contínuo da glicose, sem efeito na hipoglicemia

Regard 2022 (101) Duração: Burgel (2021) = 3 meses; Martin (2021) = 6 dias-7.3 meses; Martin (2022) = 12 meses País: França População: Pelo menos uma mutação F508del Burgel (2021) N =245; Martin (2021) N = 101; Martin (2022) N = 65	O objetivo é revisar, para cada modulador aprovado: (1) os resultados dos principais ensaios clínicos randomizados de fase 3 que avaliaram a segurança e eficácia do modulador CFTR em adolescentes e adultos com FC; (2) as descobertas de estudos do mundo real conduzidos na França por meio da rede francesa de centros de referência para FC em adultos e adolescentes com FC	Burgel (2021) = Melhora rápida do ppVEF1 (+15,1%); Martin (2021) = Melhora significativa dos sintomas respiratórios; Martin (2022) = Aumento rápido e sustentado do ppVEF1 (+13,4%)	Não reportado	Burgel (2021) = Ganho de peso rápido (+14,2kg); Martin (2022) = Aumento rápido e sustentado do IMC (2,6 Kg)	Burgel (2021) = Sem descontinuação; EAs geralmente leves; Martin (2022) = EAs geralmente leves, sem descontinuação.	Os cuidados com a FC melhoraram drasticamente nos últimos 60 anos. Espera-se que a introdução de moduladores CFTR altamente eficazes, aos quais um número crescente de Pessoas com FC se tornou elegível nos últimos 10 anos, tenha um impacto profundo no prognóstico e nas manifestações da FC. O desenvolvimento de moduladores de CFTR altamente eficazes reduzirá a distância entre os pacientes com FC e a população em geral
Carnovale 2022(102) Duração: 48 semanas País: Itália População: pacientes adultos com FC com mutação F508del, com doença pulmonar grave (FEV1 < 30% do previsto, ou VEF1 < 40% previsto, mas em rápido declínio e/ou com ≥ 6 PEx nos últimos 12 meses) N: 26	Determinar o gene CFTR ou outra mutação que responde ao tratamento com ELX/TEZ/IVA	A função pulmonar aumentou rapidamente para 41,9	A pontuação do domínio respiratório do CFQ-R melhorou significativamente 94,4 (77,8, intervalo = 100) até 48 semanas de tratamento (p<0,00001)	O IMC médio (DP) aumentou para 23,0 (2,2) após 48 semanas	Sem interrupção: nenhum paciente abandonou a medicação; nenhum evento adverso relacionado à ETI	O aumento do VEF1 foi acompanhado por diminuição da concentração de SwCL, melhora do IMC e redução notável da exacerbação pulmonar. Um bom perfil geral de segurança foi observado

Miler 2022 (103) Duração: 15 semanas de acompanhamento; País: USA N: 389	O objetivo deste estudo foi identificar evidências do mundo real para a eficácia de ELX/TEZ/IVA na diminuição de visitas relacionadas a infecções e uso de antimicrobianos em pessoas com FC	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Variação de dias com visita por infecção: -0,62 (-0,93 a -0,31); Variação de dias com antibioticoterapia ambulatorial: -0,62 (-0,81 a -0,43); alteração nos dias de fornecimento de antibióticos - 16,08 (-22,50 a -9,66)	O resultado mostra uma rápida redução nas visitas relacionadas à infecção e no uso microbiano entre pessoas com FC após o início de uma terapia que não foi explicitamente projetada para tratar infecções
Walter 2022 (104) País: USA Pacientes: Pacientes que foram acompanhados pelos Kaiser Permanente Northwest CF Pediatric and Adult Centers em 31 de dezembro de 2020 com diagnóstico de FC; N = 67	Realizar uma revisão retrospectiva de uma única instituição comparando essas taxas antes e depois do início de ELX/TEZ/IVA.	Melhora na doença pulmonar grave com ppEV1 variando de 21% a 33%	Não reportado	Não reportado	Redução de 80% no uso ambulatorial de antibióticos intravenosos. Redução de 86% nos dias de hospitalização. A média de dias por mês internados diminuiu mais de 50%, de 6 para 2,5 dias por mês, entre os pacientes sem doença pulmonar grave	O início de ELX/TEZ/IVA foi associado a um declínio nos dias de hospitalização e nos dias de antibióticos IV.

Keogh 2021 (105) Duração: Registry data from 2015 to 2017; País: Reino Unido População: com idade ≥ 12 anos com duas cópias da mutação do gene F508del ou uma cópia mais outra mutação do gene de função mínima N: 7461	Desenvolver modelos de previsão e aplicá-los aos dados disponíveis mais recentemente sobre a população com FC do Reino Unido registrada em 2018 para obter estimativas dos totais populacionais de cada resultado ao longo de 1 ano, assumindo que a população de 2018 é aproximadamente representativa da população atual	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Redução significativa na necessidade total de antibióticos intravenosos da população entre 16,1% e 43,6%	Este trabalho contribui para aumentar a compreensão das mudanças nas necessidades de saúde de pessoas com FC e ilustra como os dados do Registro podem ser usados em combinação com evidências de ECR para estimar os impactos do tratamento em nível populacional.
Martin 2021 (106) Duração: 4,3 meses; População: pacientes com 12 anos de idade com FC avançada com pelo menos uma mutação Phe508del CFTR País: França N: 245	O objetivo deste estudo foi, portanto, coletar a perspectiva desses pacientes, após o início do tratamento, a fim de obter uma melhor compreensão de suas mudanças percebidas nos sintomas respiratórios e manifestações sistêmicas, carga do tratamento e impacto geral na qualidade de vida	Houve diminuição da necessidade de antibióticos intravenosos e do tempo de internação. É importante ressaltar que as discussões sobre transplante pulmonar foram suspensas na maioria dos pacientes que estavam na lista de candidatos ou eram considerados candidatos antes do início	Não reportado	Os pacientes geralmente relataram um rápido impacto nos sintomas respiratórios, qualidade do sono, bem-estar geral e autoestima física e uma redução na carga geral do tratamento	Não reportado	Após o início do ELX/TEZ/IVA, os pacientes com FC com doença avançada relataram efeitos físicos, psicológicos e sociais rápidos e positivos, que se traduziram em melhor qualidade de vida e na formulação de novos objetivos de vida.

Castellanos 2022 (107) Duração: Os dados foram coletados entre dezembro de 2019 e novembro de 2021; População: Pacientes com FC com pelo menos uma mutação F508del País: USA N: 23	Este estudo avaliou o efeito da terapia ELX/TEZ/IVA em pequenos limiares e discriminação, qualidade de vida e função respiratória autorrelatada conforme medido pelo CFQ-R e Sinonasal Outcomes Test em uma coorte de pacientes pediátricos com FC no Children's Hospital Los Angeles	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Em crianças de 12 a 13 anos, o escore médio do domínio respiratório do CFQ-R aumentou de 59,26 pré-tratamento para 94,44 pós-tratamento em uma média de 249 dias. Entre adolescentes com idade ≥ 14 anos, a pontuação média do domínio respiratório pré-tratamento de 62,77 aumentou para uma média de 90,3 após um total de 522 dias	Os achados indicam que a terapia ELX/TEZ/IVA pode melhorar a função nasossinusal e a qualidade de vida em crianças com FC.
Korten 2022 (108) Duração: 4-6 semanas. População: Indivíduos com FC de 12 anos ou mais com pelo menos uma mutação F508del CFTR País: Suíça N: 16	Estudo realizado e observacional sobre os efeitos de curto prazo em ELX/TEZ/IVA na tolerância à glicose	Antes da terapia VEF1 -0,71 (-2,39; -0,32); Após a terapia VEF1 -0,39 (-1,08;0,4) (p-valor 0,007)	Não reportado	Glicemia plasmática de 120 min em jejum: antes 7,67 (5,9; 9,35) após 5,78 (4,9; 7,2) (p-valor 0,03); Insulina de 120 min em jejum: antes de 58 (33,2;79,5) após 32,65 (14,1;45,3) (p-valor 0,01)	Não reportado	Logo após o início da terapia ELX/TEZ/IVA, a tolerância à glicose medida pelo OGTT melhorou em pessoas com FC. Este estudo piloto indica que o tratamento com ELX/TEZ/IVA tem efeitos benéficos na função pancreática endócrina e pode prevenir ou pelo menos adiar futura diabetes relacionado à FC.



Nichols 2021 (109) Duração: 6 meses. Participantes: Pacientes com FC com 12 anos ou mais com mutação G551D ou outra CFTR gating País: EUA N: 489	O PROMISE é um estudo pós-aprovação regulatória com intuito de avaliar o efeito de ELX/TEZ/IVA durante 30 meses de uso clínico em uma população mais diversificada de pacientes nos EUA com análises planejadas após 6 meses.	A função pulmonar medida por ppFEV1 melhorou em toda a coorte de pacientes em uma média de 9,8 pontos percentuais (95% CI, 8,8 a 10,8 pontos)	CFQ-R RD no 6 mês +18,22 (15,22 a 21,22)	IMC, adultos aos 6 meses +1,17 (0,89 a 1,44) IMC, pediátricos aos 6 meses + 0,23 (0,14 a 0,31)	Não reportado	ELX/TEZ/IVA proporcionou grandes melhorias na função pulmonar, sintomas respiratórios e IMC em uma população diversa virgem à terapia medicamentosa moduladora, usando combinações de dois medicamentos existentes ou usando ivacaftor sozinho. Cada grupo também experimentou reduções significativas na concentração de cloreto no suor, o que se correlacionou com a melhora do ppFEV1 na população geral do estudo.
--	---	---	---	---	---------------	---

Abreviações: CF: Fibrose cística, ppVEF₁: percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo, CFQ-R RD: Questionário de fibrose cística revisado, IMC: índice de massa corporal, AE: Evento adverso, CFTR: Regulador de condutância transmembrana de fibrose cística, USA: Estados Unidos.

3.7.2.4 Evidência adicional

Tabela 11. Resumo dos principais resultados de evidência adicional de ELX/TEZ/IVA*.

Características do estudo	Objetivo	Genótipo	Função pulmonar	Qualidade de vida relacionada a saúde	Segurança	Conclusão do autor
Pedra et al. 2022 (110)	Estimar a sobrevida e os benefícios clínicos de longo prazo da adição de ELX/TEZ/IVA aos melhores cuidados de suporte em Pessoas com FC com idade ≥ 6 anos com genótipos F/MF no Brasil	Pessoas com FC com idade ≥ 6 anos com genótipos F/MF no Brasil	Após 10 anos de tratamento, espera-se que o ppFEV para Pessoas com FC tratadas com ELX/TEZ/IVA seja quase 27 pontos percentuais maior do que o ppFEV para aquelas tratadas com os melhores cuidados de suporte			ELX/TEZ/IVA é projetado para aumentar a sobrevida em mais de 3 décadas em Pessoas com FC com idade ≥ 6 anos com genótipos F/MF no Brasil, um grupo que não tinha uma opção anterior de tratamento com modulador de CFTR
Bower et al. 2022 (111)	Os objetivos do estudo atual incluem a avaliação da segurança e eficácia a longo prazo de ELX/TEZ/IVA em condições reais de uso	Genótipo F/F, F/MF, F/RF, F/G	Melhora da função pulmonar em todos os subgrupos de genótipos. A frequência de exacerbação pulmonar diminuiu em 77%		Prevalência mais baixa de patógenos bacterianos. Risco de morte foi 74% menor e transplante de pulmão 87% menor	Melhora da função pulmonar, menor prevalência de culturas bacterianas e redução de 77% no risco de exacerbação pulmonar foram observados em pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA
Griese et al. 2022 (112)	Avaliar a segurança e a tolerabilidade a longo prazo de ELX/TEZ/IVA em participantes com FC com genótipo F/MF ou F/F	Genótipo F/MF or F/F	A média anualizada estimada da taxa de exacerbação pulmonar foi de 0,20 (95% CI: 0,16, 0,24) em participantes com genótipos F/MF e 0,18 (95% CI: 0,12, 0,26) em participantes com o genótipo F/F. A taxa média anualizada de variação do ppFEV foi de 0,08 (95% CI: -0,14, 0,30) e 0,03 (95% CI: -0,33, 0,39) pontos percentuais por 48 semanas, respectivamente.	Melhoria do domínio respiratório do CFQ-R		ELX/TEZ/IVA continuou geralmente seguro e bem tolerado, sem novos achados de segurança. As melhorias clinicamente significativas na função pulmonar, sintomas respiratórios, função CFTR e estado nutricional observadas nos estudos de pais foram mantidas por mais 144 semanas de ELX/TEZ/IVA



*Algumas das evidências aqui descritas correspondem a um período de publicação posterior à data de corte da SLR de 28/07/2022 e foram inseridas pois trazem dados atuais relevantes acerca dos benefícios associados e dados em longo prazo de ELX/TEZ/IVA.

3.7.3 Avaliação da qualidade

3.7.3.1 Ferramenta Cochrane

A ferramenta Cochrane avaliou o risco de viés para seis ECRs (NCT03525548, NCT03227471, NCT04353817, NCT03525444, NCT04105972, NCT04058353). Os resultados revelaram o baixo risco de viés em todos os cinco itens (**Figura 12, Figura 13, Figura 14, Figura 15, Figura 16 e Figura 17**).

Figura 12. Heijerman *et al.* 2019 - NCT03525548.

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
Alteração ppFEV1	+	+	+	+	+	+
Alteração SwCL	+	+	+	+	+	+
Alteração CFQ-R	+	+	+	+	+	+
Segurança e tolerância	+	+	+	+	+	+

Figura 13. Keating *et al.* 2018 - NCT03227471.

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
Eventos adversos	+	+	+	+	+	+
Alteração ppFEV1	+	+	+	+	+	+
Concentração máxima observada	+	+	+	+	+	+
Concentração plasmática	+	+	+	+	+	+
Alteração SwCL	+	+	+	+	+	+
Alteração CFQ-R	+	+	+	+	+	+

Figura 14. Mall *et al.* 2022 - NCT04353817

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
Alteração no índice de depuração pulmonar 2.5	+	+	+	+	+	+
Alteração SwCL	+	+	+	+	+	+
Segurança e tolerância	+	+	+	+	+	+

Figura 15. Middleton *et al.* 2019 - NCT03525444.

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
Alteração ppFEV1	+	+	+	+	+	+
Número de exacerbações pulmonares	+	+	+	+	+	+
Alteração SwCL	+	+	+	+	+	+
Alteração CFQ-R	+	+	+	+	+	+
Alteração IMC	+	+	+	+	+	+
Segurança e tolerância	+	+	+	+	+	+

Figura 16. Sutharsan *et al.* 2021 - NCT04105972.

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
Alteração CFQ-R	+	+	+	+	+	+
Alteração ppFEV1	+	+	+	+	+	+
Alteração SwCL	+	+	+	+	+	+
Segurança e tolerância	+	+	+	+	+	+

Figura 17. Barry *et al.* 2022 - NCT04058353.

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
Alteração ppFEV1	+	+	+	+	+	+
Alteração SwCL	+	+	+	+	+	+
Alteração CFQ-R	+	+	+	+	+	+
Segurança e tolerância	+	+	+	+	+	+

3.7.3.2 Ferramenta AMSTAR-2

A ferramenta AMSTAR-2 avaliou três revisões sistemáticas. O Dagenais *et al.* A revisão de 2020 foi avaliada com risco moderado de viés. O Gramegna *et al.* A revisão sistemática de 2020 foi avaliada com alto risco de viés. A ferramenta AMSTAR-2 avaliou Wang *et al.* Revisão sistemática de 2022 com baixo risco de viés (**Tabela 12**)

Tabela 12. Ferramenta AMSTAR-2.

	<i>Dagenais et al. 2020</i>	<i>Gramegna et al. 2020</i>	<i>Wang et al. 2022</i>
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim	Não	Sim
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Parcialmente Sim	Sim	Sim
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Não	Não	Não

8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Parcialmente Sim	Não	Sim
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Não	Não
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	N/A	N/A	Sim
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	N/A	N/A	Sim
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Não	Não	Sim
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	N/A	N/A	Não
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Não	Não	Sim
Resultado	Moderado	Alto	Alto

3.7.3.3 Ferramenta ROBINS-I

A ferramenta ROBINS-I avaliou todos os estudos não randomizados. A maioria dos estudos foi avaliada como risco moderado de viés devido à falta de mascaramento. Portanto, pacientes e profissionais estavam cientes do tratamento. Isso pode afetar a medida de resultado, especialmente a medida de resultado relatada pelo paciente (**Figura 18**).

Figura 18. Avaliação ferramenta ROBINS-I.

	Confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Intervenções planejadas	Dados faltantes	Mensuração dos desfechos	Relato dos desfechos	Geral
Griese et al. 2020	●	●	●	●	●	●	●	●
DiMango et al. 2020	●	●	●	●	●	●	●	●
Nichols et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Regard et al. 2022	●	●	●	●	●	●	●	●
Carnovale et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Djavid et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Petersen et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Carnovale et al. 2022	●	●	●	●	●	●	●	●
Miller et al. 2022	●	●	●	●	●	●	●	●
Walter et al. 2022	●	●	●	●	●	●	●	●
Burgel et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Keogh et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Martin et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Castellanos et al. 2022	●	●	●	●	●	●	●	●
Douglas et al. 2020	●	●	●	●	●	●	●	●
Scully et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
Korten et al. 2022	●	●	●	●	●	●	●	●
Zemanick et al. 2021	●	●	●	●	●	●	●	●

3.7.4 Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. Os resultados relatados por ensaios randomizados foram avaliados com alta certeza de evidência devido ao desenho dos ensaios clínicos randomizados, número de pacientes e importância dos dados. Todos os itens (risco de viés, inconsistência, indireção, imprecisão e outras considerações) foram classificados sem grandes preocupações. Por outro lado, os resultados relatados por estudos observacionais foram classificados como de certeza moderada ou baixa. Uma das principais razões para a baixa certeza é o alto risco de viés. A avaliação da qualidade metodológica demonstrou que vários estudos não cegaram a intervenção para pacientes e profissionais. Sem mascaramento, a medida do resultado pode ter sido afetada (**Tabela 13**).

Tabela 13. Avaliação da Certeza da evidência pelo GRADE.

Avaliação da certeza da evidência pelo GRADE		Avaliação da certeza da evidência pelo GRADE					Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Indireção	Imprecisão	Outras considerações	Desenho de estudo	Risco de viés
Função pulmonar								
6	Ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Qualidade de vida relacionada a saúde								
5	Ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Índice de massa corporal e massa corporal								
1	Ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Sintomas respiratórios								
6	Ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Exacerbações pulmonares								
6	Ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes								
5	Ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Descontinuação do tratamento em função de eventos adversos								
5	Ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Mortalidade								
1	Estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Função pulmonar								
6	Estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Qualidade de vida relacionada a saúde								
7	Estudo observacional	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕ BAIXO	CRÍTICO
Índice de massa corporal e massa corporal								
3	Estudo observacional	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕ BAIXO	IMPORTANTE
Sintomas respiratórios								
6	Estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Exacerbações pulmonares								
6	Estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Colonização pulmonar bacteriana								

3	Estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Frequência e severidade de infecções agudas								
3	Estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Necessidade de hospitalização e outros tratamentos								
3	Estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Capacidade e tolerância a exercício								
1	Estudo observacional	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕ BAIXO	IMPORTANTE
Eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes								
4	Estudo observacional	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕ BAIXO	CRÍTICO
Descontinuação do tratamento em função de eventos adversos								
4	Estudo observacional	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕ BAIXO	IMPORTANTE

4. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

Os principais parâmetros e resultados para o modelo de avaliação econômica estão resumidos na **Tabela 14**. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

Tabela 14. Resumo dos principais parâmetros e resultados do estudo de custo-efetividade.

Componente	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-efetividade Microsimulação
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
Resultados	Anos de vida (AV) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Horizonte Temporal	<i>Lifetime</i>
População	Pacientes com FC com 6 anos de idade ou mais, com ao menos uma mutação F508del no gene CFTR
Comparadores	- Tratamento padrão para todos os genótipos disponíveis no sistema de saúde - SUS (como mucolíticos, antibióticos inalatórios e orais, solução salina hipertônica inalatória, suplementos nutricionais, alimentação por sonda enteral, enzimas pancreáticas, antifúngicos e corticosteróides - IVA (ivacaftor) em pacientes com genótipo F/G, em combinação com tratamento padrão
Tratamento	ELX/TEZ/IVA
Custo mensal	ELX/TEZ/IVA: R\$ 49.058,80
Custo anual	ELX/TEZ/IVA: R\$ 639.954,53
Principais fontes de dados	- As características basais dos pacientes foram derivadas de vários ensaios clínicos randomizados de moduladores de CFTR. - O risco de mortalidade da linha de base foi estimado com base em uma mortalidade específica por idade da curva de sobrevida da população com FC derivada do Relatório REBRAFC de 2019. Esta sobrevida foi ajustada para mudanças nas características clínicas usando um modelo de riscos proporcionais de Cox. - Comparações indiretas de tratamento foram utilizadas para obter estimativas ajustadas por placebo na alteração aguda do ppVEF₁ e na alteração média no escore-z de peso para idade na população F/F para pacientes tratados com moduladores de CFTR. Os dados para a população F/MF foram baseados no Estudo 116, enquanto os dados para as populações F/RF e F/G foram extrapolados dos dados do ensaio para a população com 12 anos ou mais. Assumiu-se que os pacientes em tratamento padrão não tiveram aumento em nenhum dos desfechos. - O impacto do tratamento na taxa de declínio de longo prazo em ppVEF₁ foi baseado em literatura não comparativa e não específica para ELX-TEZ-IVA. O impacto do uso do modulador de CFTR nas exacerbações pulmonares, além das influências das alterações no ppVEF₁ nas taxas de exacerbação pulmonar, foram baseados em um fator de ajuste calculado pelo patrocinador do estudo.
Resultados Caso base	- O tratamento com ELX/TEZ/IVA apresentou uma sobrevida incremental de 6,04 anos de vida (com desconto) e de 30,2 anos de vida ganhos (sem desconto) - Em relação aos anos de vida ajustados por qualidade, ELX/TEZ/IVA apresentou resultados de 7,1 AVAQ (com desconto) e de 32 AVAQ (sem desconto) - Em média, ELX/TEZ/IVA provocou o incremento de 33% nos resultados de ppVEF₁ e diminuiu o número total de exacerbações: -10,6 - Nenhum paciente tratado com ELX/TEZ/IVA precisou fazer transplante de pulmão

	A RCEI vs tratamento padrão foi de R\$ 912.013 por ano de vida ganho e de R\$ 771.132 por AVAQ
--	--

Abreviações: FC- fibrose cística; CFTR- regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); ELX- elexacaftor; TEZ- tezacaftor- IVA: ivacaftor; RCEI- razão de custo-efetividade incremental; AVAQ- anos de vida ajustados pela qualidade; ppVEF₁- percentual predito do volume expiratório forçado em 1 segundo; vs- *versus*.

4.1 Objetivos

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

4.2 Métodos

4.2.1 Perspectiva

A perspectiva da análise é a do Sistema Único de Saúde, incluindo apenas custos médicos diretos.

4.2.2 Horizonte temporal

A análise de custo-efetividade foi conduzida com um horizonte temporal ao longo da vida (*lifetime*), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (113).

4.2.3 Comparadores

O comparador incluído nesta análise compreendeu ivacaftor para a população F/G, de acordo com sua inclusão no atual PCDT de FC de 2020 (3) e os melhores cuidados de suporte para os pacientes com pelo menos uma mutação 508del no gene CFTR não-gating.

4.2.4 Desconto e Análise de Cenários

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (119).

Devido à natureza crônica da FC e o benefício do CFTRm em aumentar significativamente a sobrevida do paciente, conforme demonstrado no Estudo Brasileiro publicado na ISPOR em 2022 (12), a Vertex propõe uma taxa de desconto diferenciada mantendo o desconto de 5% nos custos, conforme indicado pela CONITEC, porém alterando para 1,5% o desconto nos benefícios. Esses descontos diferenciados em doenças crônicas

estão também baseados em discussões internacionais sobre o alto grau de sensibilidade à taxa de desconto das terapias utilizadas ao longo da vida dos pacientes (114, 115).

Vale ressaltar que algumas agências de avaliação de tecnologia em saúde têm recomendado taxas de desconto diferenciadas, como o *National Institute of Health* da Holanda (116) e o *HM Treasury* do Reino Unido (117). Neste contexto, dois cenários distintos foram incluídos no modelo de custo-efetividade: [1] sem descontar custos e desfechos de saúde; [2] com 5,0% de desconto no custo e 1,5% de desconto nos desfechos de saúde.

4.2.5 Estrutura do Modelo

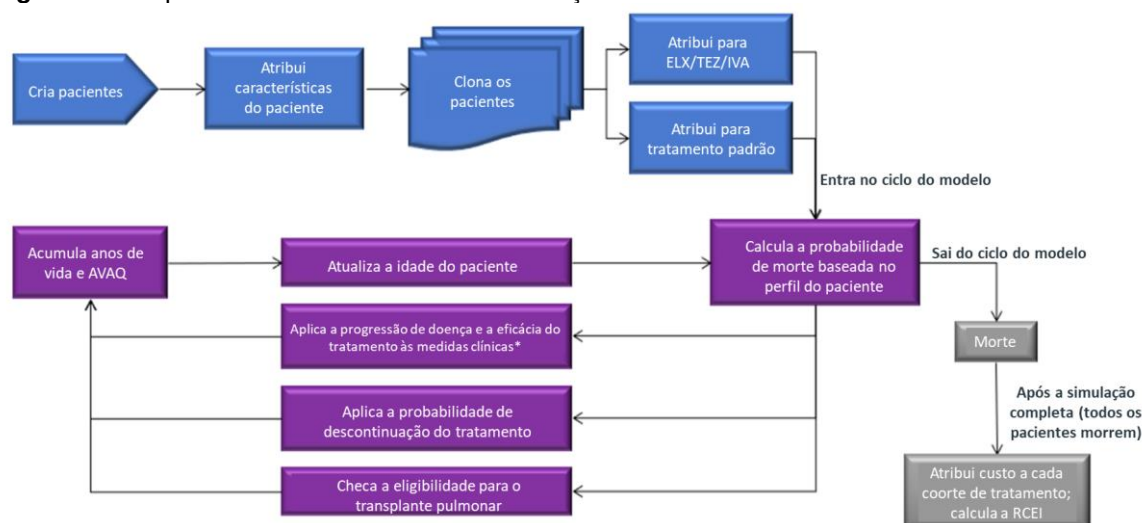
O modelo de custo-efetividade é um modelo de microsimulação desenvolvido no *software* Microsoft Excel® para estimar resultados clínicos e econômicos de ELX/TEZ/IVA ao longo da vida dos pacientes com 6 anos de idade ou mais com pelo menos uma mutação F508del no gene. O modelo de microsimulação é adequado para modelar pacientes com FC, uma vez que captura a heterogeneidade da doença e rastreia características tempo-dependentes específicas dos pacientes e os efeitos do tratamento que influenciam a sobrevida.

A estrutura do modelo está demonstrada na

Figura 19. Para cada comparação, duas coortes de pacientes com características de *baseline* idênticas são simuladas para estimar custos e desfechos para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA e com o comparador tratamento padrão.

As coortes simuladas para cada genótipo são derivadas de dados individuais de pacientes na *baseline* dos ensaios clínicos que avaliaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA. Um total de 2.000 pacientes foram simulados para cada coorte de tratamento para assegurar resultados estáveis no modelo. O uso de coortes idênticas garante que quaisquer diferenças entre as duas coortes nos resultados modelados sejam atribuíveis ao tratamento recebido, e não devido a diferenças nas características basais do paciente.

Figura 19. Esquema do modelo de microsimulação.



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

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

As previsões de sobrevivência de pacientes individuais ao longo do tempo foram derivadas da combinação de uma curva de sobrevida que aproxima a sobrevida da população brasileira com FC com um modelo de riscos proporcionais de Cox, que liga a sobrevida em FC a nove fatores de risco (11). O modelo de riscos proporcionais de Cox desenvolvido por Liou *et al.* (2001) usando dados do *Cystic Fibrosis Foundation Patient*

Registry dos EUA (CFFPR), identificou as seguintes características clínicas do paciente como preditores de sobrevida em pacientes com FC: idade, sexo, percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF₁), número anual de exacerbações pulmonares, infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] e *Burkholderia cepacia* [*B. cepacia*]), diabetes relacionado à FC, escore-Z de peso para idade e status de suficiência pancreática. Essa metodologia permite que a mortalidade seja influenciada por diferenças nas características individuais dos pacientes que predizem a sobrevida, pois algumas dessas características evoluem com o tempo. As diferenças de sobrevivência entre as coortes de tratamento são causadas por diferenças na ppVEF₁, número anual de exacerbações pulmonares e escore-Z de peso para idade, visto que se presume que o tratamento com ELX/TEZ/IVA afeta essas três características. Os *inputs* de eficácia do tratamento para essas três características clínicas são derivados dos ensaios clínicos do medicamento.

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

É importante destacar que foi realizado recentemente um exercício de validação deste modelo, no qual os resultados do modelo de CFTRm foram comparados com dados do mundo real de um estudo de segurança de longo prazo em pacientes com FC tratados com ivacaftor durante cinco anos (118, 119). As projeções de sobrevida de 5 anos do modelo aproximaram-se bastante das taxas de mortalidade de 5 anos observadas nas coortes tratadas e não tratadas com ivacaftor. Os resultados deste exercício confirmam a capacidade do modelo desenvolvido em prever resultados clínicos de longo prazo, particularmente sobrevida, para avaliação do tratamento com moduladores de CFTR (118, 119).

4.2.6 Inputs do modelo

4.2.6.1 Prevalência do genótipo

A prevalência de genótipos aplicadas neste modelo foram descritas previamente na **Tabela 4** do item **1.3** Dados Epidemiológicos.

4.2.6.2 Mortalidade

A sobrevida de cada paciente foi derivada da combinação de uma curva de sobrevida que se aproxima da sobrevida da população com FC no Brasil com o modelo de riscos proporcionais de Cox publicado por Liou *et al.* (2001) que associa a sobrevida na FC a nove fatores de risco (11). Essa metodologia permite que a mortalidade seja impactada por diferenças nas características individuais dos pacientes que predizem a sobrevida, à medida que essas características evoluem com o tempo.

4.2.6.3 Derivação da Função de Sobrevida para pacientes com FC

A sobrevivência subjacente da população com FC na ausência de ELX/TEZ/IVA foi baseada na curva de sobrevida publicada no relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) de 2016 (120). Não foi utilizada a curva de 2019, pois esta não foi considerada válida pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (12). Uma função foi criada ajustando equações paramétricas aos dados de sobrevida observados do registro para derivar uma curva de referência que fornece probabilidades de sobrevivência ao longo da vida. Essas curvas projetadas foram então utilizadas para estimar a mortalidade em pacientes com FC.

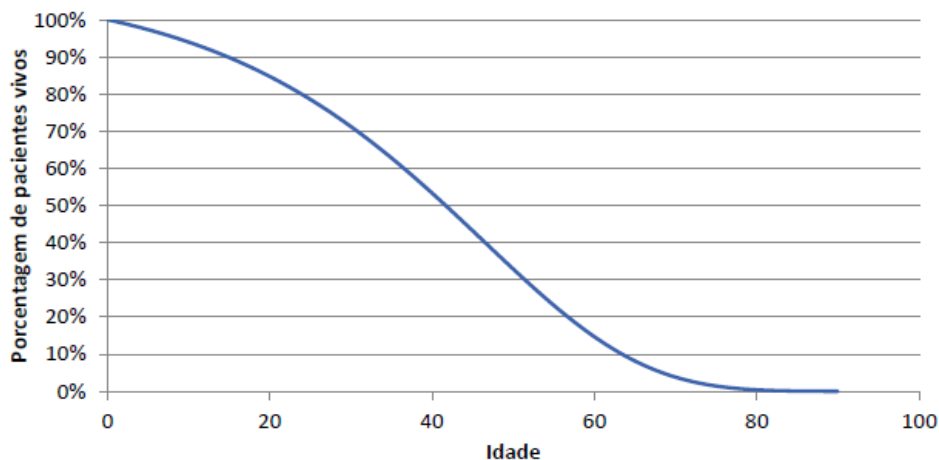
A curva de Kaplan-Meier publicada no registro brasileiro de 2016 foi digitalizada usando o programa Engauge, um *software* de digitalização que permite extrair de forma eficiente e precisa os dados da curva original. Os dados individuais foram gerados com base nas curvas digitalizadas e no número de pacientes em cada coorte, seguindo a metodologia descrita por Ishak *et al.* (2013) e Tierney *et al.* (2007) (121, 122).

A distribuição de Gompertz foi utilizada no ajuste paramétrico da função de sobrevida pois mostrou ter o melhor ajuste. Os parâmetros da função de sobrevivência com base na função de Gompertz usada no modelo de custo-efetividade foram: escala (λ) = 0,00476255 e forma (γ) = 0,0513.

$$\text{Gompertz: } S(t) = e^{(1-e^{\lambda t})^{\gamma}}$$

A curva de sobrevida obtida é apresentada na **Figura 20**.

Figura 20. Projeções de sobrevivência no caso base, assumindo uma distribuição Gompertz - com base na população dada pela REBRAFC.



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

4.2.6.4 *Relacionando as características individuais do paciente com a sobrevida*

O *hazard ratio* de cada indivíduo no *baseline* é estimado tendo como referência a mortalidade específica por idade da curva de sobrevida da FC geral. Após o *baseline*, o *hazard ratio* de cada indivíduo é recalculado em cada ciclo do modelo, ajustando os valores para mudanças nas características clínicas ao longo do tempo usando o modelo de riscos proporcionais de Cox desenvolvido por Liou *et al.* (2001) (11).

Embora o modelo de riscos proporcionais de Cox não tenha sido atualizado desde sua publicação, os autores avaliaram o desempenho do modelo original usando dados CFFPR mais recentes e concluíram que o modelo original, publicado em 2001, ainda exibe excelente calibração e discriminação quando aplicado a coortes posteriores e continua sendo um modelo de previsão de sobrevida robusto para aplicação em coortes atualizadas (123, 124). Esses resultados apoiam o uso desse modelo de 2001 no presente estudo. As variáveis e os respectivos coeficientes são apresentados na **Tabela 15**.

Tabela 15. Variáveis preditoras de sobrevida no modelo proporcional de Cox de Liou *et al.* (2001) (11) e respectivos coeficientes.

Variável	Coefficiente	Erro padrão
Idade (por ano)	0.011	0.0049
ppVEF1 (por ponto percentual)	-0.042	0.0025
Sexo (feminino = 1)	0.15	0.074
Escore-z de peso por idade	-0.28	0.041
Suficiência pancreática (sim = 1)	-0.14	0.23
Diabetes mellitus (sim = 1)	0.44	0.098
<i>S.aureus</i> (sim = 1)	-0.25	0.09
<i>B.cepacia</i> (sim = 1)	1.41	0.19
Número anual de exacerbações pulmonares agudas (máx 5)	0.35	0.024
Exacerbações pulmonares × <i>B.cepacia</i>	-0.28	0.06

ppVEF1 = percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo.

O *hazard ratio* do *baseline* de um indivíduo fornece um ponto de partida para a projeção de sobrevivência ao longo do horizonte do modelo. Em cada ciclo do modelo, o *hazard ratio* do paciente é ajustado para refletir as mudanças em qualquer um dos fatores de risco incluídos (por exemplo, aumento da idade, deterioração da função pulmonar) para esse paciente. Este ajuste é obtido pelo cálculo da taxa de risco em relação aos valores do próprio paciente no ciclo anterior. O *hazard ratio* é calculado da seguinte forma:

$$HR_i = e^{\beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_9(x_9 - \bar{x}_9)}$$

onde β_j é o coeficiente do modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou *et al.* (2001) (11) para o fator de risco j , os x_j são os valores dos fatores de risco do indivíduo no ciclo atual, e $\bar{x}_j$ são os fatores de risco do indivíduo no ciclo anterior. Este *hazard ratio* é então aplicado ao risco do indivíduo no ciclo anterior para derivar o risco no ciclo atual. Repetindo esse processo em várias etapas de tempo, o *hazard ratio* (anual) de pacientes com qualquer perfil de fator de risco inicial pode ser estimado ao longo de todo o horizonte temporal.

O risco de mortalidade para pacientes com FC estimado no modelo não deve ser inferior ao geral da população brasileira. Dados da tabela de vida do Brasil, específicos para idade e gênero, foram usados para impor este limite (123). Dessa forma, em cada ciclo do modelo, o risco de morte do paciente, calculado usando o método descrito anteriormente, é comparado ao risco de mortalidade da população geral do Brasil para uma pessoa da mesmo sexo e idade, com base nas tabelas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (123). O risco de morte atribuído ao indivíduo em um determinado ciclo é o maior resultado encontrado dentre o risco de mortalidade calculado e o risco específico de idade e sexo recuperado da população geral do Brasil.

A probabilidade de morte por ciclo para cada indivíduo simulado é calculada a partir do risco anual de morte usando a seguinte fórmula:

$$p = 1 - e^{-h/t}$$

onde h é o *hazard ratio* calculado no ciclo e t é a duração do ciclo (em anos) (124). Após a morte o paciente sai do modelo e o perfil do próximo paciente entra no cálculo do modelo.

4.2.6.5 *Estimativa de sobrevida da população*

Para calcular uma curva de sobrevida da população a partir desses dados, o número de pacientes em risco de morte em cada idade, bem como o número de mortes em cada idade são calculados. A partir disso, a sobrevida em cada ponto de tempo é calculada usando a equação de limite do produto de Kaplan-Meier (125) descrita abaixo:

$$S(t) = S(t-1) \times \left(1 - \frac{n \text{ deaths}_{(t-1,t)}}{n \text{ at risk}_{(t-1,t)}}\right)$$

onde a sobrevivência no tempo zero (isto é, $S(0)$) é definida como 100%. Esta fórmula produz a sobrevivência em cada ponto de tempo, que é usada para gerar curvas de sobrevida e derivar a estimativa de sobrevida mediana.

4.2.7 **Perfil dos pacientes**

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

4.2.7.1 *População Heterozigótica F/MF*

As características de linha de base para a população F/MF foram derivadas dos dados do paciente em nível individual dos seguintes ensaios clínicos de Fase 3/3b conduzidos na população F/MF:

1. Estudo VX17-445-102 (Estudo 102) (85);
2. O subconjunto de pacientes com F/MF do Estudo VX18-445-106 (Estudo 106) (92);
3. Estudo VX19-445-116 (Estudo 116) (126).

4.2.7.2 *População Homozigótica F/F*

As características basais dos pacientes foram derivadas de 1.970 pacientes com idade ≥ 6 anos, que participaram de um dos sete ensaios clínicos de Fase 3 a seguir

conduzidos na população F/F, todos os quais exigiam que os pacientes fossem virgens de tratamento com modulador de CFTR na linha de base:

- Estudo VX14-661-106 (EVOLVE) (127);
- Estudo VX12-809-103 e Estudo VX12-809-104 (TRAFFIC/TRANSPORT) (128);
- Estudo VX13-809-011 parte B e Estudo VX14-809-109 (129, 130);
- O subconjunto de pacientes F/F do Estudo VX15-661-113 e do Estudo VX16-661-115 (131, 132);
- O subconjunto de pacientes F/F do Estudo 106 (92).

Dados de todos os sete ensaios da Vertex foram usados para aumentar o grupo de pacientes disponíveis e, assim, reduzir a variabilidade da população que entra no modelo.

4.2.7.3 *População Heterozigótica F/Gating*

As características de linha de base específicas para a população F/Gating foram derivadas de 321 pacientes com idade ≥ 6 anos participando de um dos quatro ensaios clínicos de Fase 3 descritos a seguir:

- VX08-770-102 (STRIVE) (133);
- VX08-770-103 (ENVISION) (134);
- VX12-770-111 (KONNECTION) (135);
- VX11-770-110 (KONDUCT) (136).

Esses quatro ensaios de IVA foram selecionados para criar um *pool* de pacientes para o modelo que era semelhante aos pacientes F/Gating (incluindo F/R117H) inscritos no Estudo 104. No entanto, os ensaios de IVA não exigiam que os pacientes tivessem mutação F508del-CFTR no segundo alelo. Limitar esse subconjunto de pacientes diminuiria o número de pacientes disponíveis e, assim, aumentaria a variabilidade da população que entra no modelo. Não se espera que a inclusão de todos os pacientes do estudo tenha impacto nos resultados, pois vários estudos demonstraram as semelhanças na carga da doença e na progressão da doença entre pacientes com mutações gating e F508del (137, 138).

4.2.7.4 *População Heterozigótica F/RF*

As características de linha de base foram derivadas de 268 pacientes com idade ≥ 6 anos participando de um dos três ensaios clínicos de Fase 3, descritos a seguir, conduzidos em pacientes com F/RF:

- VX14-661-108 (EXPAND) (139);
- O subconjunto de pacientes F/RF do Estudo VX15-661-113 e Estudo VX15-661-115 (129, 140).

4.2.8 Progressão da doença e efeito do tratamento

4.2.8.1 Atualização das características dos pacientes

As características que preveem a sobrevida de cada paciente simulado no modelo são atualizadas no início de cada ciclo do modelo. Essas características incluem idade, ppVEF1, exacerbações pulmonares, escore-z de peso para idade e diabetes relacionada à FC. O sexo, a suficiência pancreática e o estado de infecção respiratória permanecem inalterados desde o início e não são afetados pelo tratamento; portanto, essas características não são rastreadas ao longo da duração do modelo. Idade e diabetes são atualizados no início de cada ciclo, mas não são afetados pelo tratamento atribuído. A ppVEF1, o número anual de exacerbações pulmonares e o escore-z de peso para idade são atualizados a cada ciclo e podem diferir entre os braços dependendo do tratamento recebido. Além disso, a ocorrência de eventos relevantes, como descontinuação do tratamento e transplante de pulmão, é registrada em cada ciclo.

Os efeitos do tratamento com moduladores de CFTR são derivados dos ensaios clínicos de Fase 3/3b específicos para a idade e genótipos de interesse, assim como em seus estudos abertos de extensão correspondentes, quando há dados disponíveis. Os *inputs* do modelo também são informados ou embasados pelos dados das análises intermediárias dos estudos abertos de extensão, nos quais os pacientes dos ensaios clínicos randomizados foram acompanhados por um período prolongado de tratamento.

ppVEF1

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

Aumento agudo de ppVEF1

No modelo, os pacientes em uso de moduladores de CFTR têm um aumento agudo no ppVEF1 basal. A magnitude e a duração sobre a qual o aumento agudo do ppVEF1 é

aplicado são informadas pelos respectivos dados dos ensaios clínicos para cada genótipo. Um resumo do aumento agudo em ppVEF1 é relatado na **Tabela 16**. Presume-se que os pacientes tratados apenas com tratamento padrão não tenham alteração no ppVEF1 durante este período. Como a entrada para o efeito do tratamento é ajustada por placebo, os pacientes tratados apenas com melhores cuidados de suporte não apresentam alteração no ppVEF1 durante o período inicial agudo.

Tabela 16. Inputs do modelo para aumento agudo em ppVEF1 da linha de base durante o período de teste.

Genótipo, Modulador de CFTR	Aumento agudo de ppVEF ₁ aplicado no modelo para indivíduos que iniciam o tratamento entre 6 e 11 anos de idade	Aumento agudo de ppVEF ₁ aplicado no modelo para indivíduos que iniciam o tratamento com idade ≥12 anos
F/MF		
ELX/TEZ/IVA	+11,0 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base no Estudo 116 (126)	+14,3 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base no Estudo 102 (85)
F/F		
ELX/TEZ/IVA	+13,9 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 106 ITC (130, 141)	+14,1 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 109 ITC (142, 143)
F/RF		
ELX/TEZ/IVA	+7,7 em 8 semanas com base na eficácia observada em pacientes F/RF com idade ≥12 anos do Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos de idade versus a população ≥12 anos	+8,7 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (90, 144)
F/Gating		
ELX/TEZ/IVA	+13,3 em 8 semanas com base na eficácia observada em pacientes F/Gating com idade ≥12 anos do Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos de idade versus a população ≥12 anos	+15,1 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (90, 145)
IVA	+10,0 em 48 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base observada no Estudo ENVISION (134)	+9,4 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (com base na estimativa combinada de eficácia dos estudos STRIVE, KONNECTION, e KONDUCT) (133, 135, 136, 145)

Declínio de ppVEF1 em longo prazo

Dadas as extensas evidências que documentam o declínio de longo prazo da função pulmonar para pacientes com FC, um declínio anual dependente da idade no ppVEF1 foi aplicado ao longo do horizonte temporal do modelo (146). As estimativas de declínio anual da função pulmonar na ausência de tratamento com um modulador de CFTR, mostradas na **Tabela 17**, foram obtidos a partir de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com mutação F/RF (n= 1.242 pacientes) ou mutação F/F (n= 11.916 pacientes) da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* (CFFPR) dos EUA de 2006 a 2014 (146). A análise derivou taxas anuais específicas de declínio de ppVEF1 separadas para as populações F/F e F/RF.

Na ausência de taxas de declínio da função pulmonar genótipo-específicas para as populações F/MF e F/Gating, foram aplicadas as taxas de declínio ppVEF₁ relatadas para pacientes F/F no estudo de Sawicki e colaboradores (147). Esta é uma suposição razoável, dada a carga semelhante da doença e a progressão esperada para pacientes com F/F e outros genótipos contendo F508del (137, 138). Além disso, em dados reportados em uma revisão sistemática, oito estudos avaliaram o efeito do genótipo CFTR no declínio da função pulmonar. Os resultados gerais sugeriram que os pacientes F/F e F508del heterozigotos tiveram uma taxa semelhante de declínio da função pulmonar ao longo do tempo (148). Outra análise do Registro Canadense de Pacientes com FC (*Canadian CF Patient Registry*) constatou que tanto pacientes F/F quanto F508del heterozigotos tiveram declínio de aproximadamente 10% no ppVEF₁ durante um período de 9 anos (149).

Tabela 17. Inputs do modelo para mudança anual dependente da idade em ppVEF₁.

Idade	F/F (também aplicado às populações F/MF e F/Gating)	F/RF
6 – 8 anos	-1.32	-0.80
9 – 12 anos	-1.32	-0.80
13 – 17 anos	-2.37	-0.57
18 – 24 anos	-2.52	-1.85
≥25 anos	-1.86	-1.06

Siglas: ppVEF₁ - percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo. Referência: Konstan (136)

No modelo, o declínio anual da função pulmonar começa, para todos os pacientes, na conclusão do período agudo inicial. As taxas de declínio para indivíduos recebendo apenas tratamento padrão estão listadas na **Tabela 18**. Para pacientes recebendo tratamento com um modulador de CFTR, uma redução percentual foi aplicada às taxas de declínio observadas entre pacientes não tratados, a fim de capturar o efeito do tratamento sobre a progressão da doença em longo prazo.

Tabela 18. Redução de longo prazo na taxa de declínio do ppVEF₁ para pacientes em tratamento com modulador de CFTR (idade de 6-11 e ≥12 anos).

Genótipo, Modulador de CFTR	Redução na taxa de declínio do ppVEF ₁ em relação ao tratamento padrão
F/MF	
ELX/TEZ/IVA	90,0%
F/F	
ELX/TEZ/IVA	90,0%
F/RF	
ELX/TEZ/IVA	90,0%
F/G	
ELX/TEZ/IVA	90,0%
IVA	47,1%

Abreviações: ppVEF₁ – percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo.

As estimativas da redução na taxa de declínio da função pulmonar para moduladores CFTR são baseadas em quatro análises post-hoc que avaliaram a taxa de mudança na função pulmonar em pacientes tratados com moduladores CFTR em estudos abertos de extensão, em relação a controles pareados não tratados do estudo do CFFPR dos EUA (150). Os pacientes tratados com moduladores de CFTR nos estudos pivotais de fase 3 e no estudo aberto de extensão subsequente foram pareados com pacientes de controle não tratados do CFFPR. Para IVA, a análise constatou que os pacientes tratados experimentaram uma redução de 47,1% na taxa de declínio da função pulmonar em comparação com o controle que recebeu o tratamento padrão (150). A análise combinada do

Estudo 105-IA3 demonstrou uma redução >100% na taxa de declínio da função pulmonar para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA (151, 152), no entanto, o modelo aplica de forma conservadora uma redução de 90% para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA em todos os genótipos.

Exacerbações pulmonares

O modelo de microssimulação rastreia as exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos de eventos preditivos de sobrevida em pacientes com FC (11). A ocorrência de exacerbação pulmonar em cada ciclo do modelo depende do ppVEF₁ e da idade dos pacientes, a partir de uma relação derivada do CFFPR dos EUA de 2004, com base em uma publicação de Goss *et al.* (2007) (153) em que as taxas de exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalização aumentaram com a diminuição do ppVEF₁. Os dados relatados foram ajustados a uma função exponencial, para fornecer uma relação contínua entre as taxas de exacerbação pulmonar e ppVEF₁ (154):

$$taxa = ae^{-b \times ppVEF_1}$$

onde *taxa* é a taxa anual de exacerbações pulmonares. Duas equações são aplicadas: uma para pacientes com idade entre 12 e 17 anos ($a = 8,594$, $b = 0,035$) e outra para pacientes com 18 anos de idade ou mais ($a = 3,789$, $b = 0,026$). A taxa de exacerbações para o tratamento padrão não foi específica por mutação.

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

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

Para ajustar uma possível dupla contagem de efeitos de tratamento de ppVEF1 e exacerbações pulmonares no modelo, técnicas de calibração foram utilizadas para derivar uma razão da taxa de exacerbações para moduladores de CFTR em relação ao tratamento padrão que respondem pela melhora aguda em ppVEF1. Para cada modulador de CFTR comparador foi simulada uma coorte de pacientes, sendo que o *input* no modelo para o efeito do tratamento nas exacerbações pulmonares foi calibrado de modo que a taxa relativa resultante de exacerbações pulmonares entre os pacientes que receberam moduladores de CFTR e aqueles que receberam apenas o tratamento padrão correspondeu ao efeito do tratamento nas exacerbações pulmonares necessitando de antibióticos IV e/ou hospitalizações observados nos ensaios clínicos. As razões de taxa de exacerbações pulmonares calibradas derivadas são apresentadas na **Tabela 19**.

Tabela 19. *Inputs* no modelo para taxa de exacerbações pulmonares dos moduladores de CFTR em pacientes com idade ≥ 12 anos (não calibrados e calibrados).

Moduladores de CFTR	Razão de taxas de exacerbações pulmonares não calibrada	Fonte	Razão de taxas de exacerbações pulmonares calibrada
F/MF			
ELX/TEZ/IVA	0,22	Estudo 102 (85)	0,31
F/F			
ELX/TEZ/IVA	0,22	Pressuposto com base no Estudo 102 (85)	0,31
F/RF			
ELX/TEZ/IVA	0,22	Pressuposto com base no Estudo 102(85)	0,31
F/Gating			
ELX/TEZ/IVA	0,22	Pressuposto com base no Estudo 102 (85)	0,31
IVA	0,56	STRIVE (133)	0,72

Escore-z de peso e idade

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

Como os *inputs* para o efeito do tratamento são ajustadas ao placebo, os pacientes tratados apenas com tratamento padrão não apresentam alteração no escore-z de peso para idade durante o período agudo inicial. Depois que a mudança inicial é aplicada, o escore-z de peso para idade de um paciente é assumido como constante para o restante da simulação do modelo. A **Tabela 20** fornece entradas de modelo para mudança absoluta no escore-z de peso para idade para cada modulador CFTR.

Tabela 20. *Inputs* de alteração aguda do escore-z de peso para idade.

Genótipo, Modulador de CFTR	Mudança no escore-z de peso para idade aplicada a pacientes que iniciam o tratamento na idade entre 6 a 11 anos	Mudança no escore-z de peso para idade aplicada a pacientes que iniciam o tratamento em idade ≥ 12 anos
F/MF		
ELX/TEZ/IVA	+0,23 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base observada no Estudo 116 (126, 155)	+0,30 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base observada no Estudo 102 (156, 157)
F/F		
ELX/TEZ/IVA	+0,26 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 106 ITC (141)	+0,41 em 24 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 109 ITC (142, 143)
F/RF		
ELX/TEZ/IVA	+0,035 em 8 semanas com base na eficácia observada em pacientes F/RF com idade ≥ 12 anos do Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos de idade <i>versus</i> a população ≥ 12 anos	+0,05 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (90, 144)
F/Gating		
ELX/TEZ/IVA	+0,042 em 8 semanas com base na eficácia observada em pacientes F/Gating com idade ≥ 12 anos do Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos de idade <i>versus</i> a população ≥ 12 anos	+0,06 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (90, 145)
IVA	+0,39 em 48 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base observada no Estudo VX08-770-103 (ENVISION) (158)	+0,06 em 8 semanas com base na alteração placebo-ajustada desde a linha de base derivada do Estudo 104 ITC (com base na estimativa combinada de eficácia dos estudos STRIVE, KONNECTION e KONDUCT) (133, 135, 136, 145)

Assumiu-se que pacientes com o genótipo F/MF iniciando ELX/TEZ/IVA com idade ≥ 12 anos tenham um aumento agudo em escore-z de peso para idade desde a linha de base até a semana 24 da simulação de 0,30, com base nas mudanças ajustadas ao placebo em escore-z de peso para idade observadas no Estudo 102 (Diferença de média dos mínimos quadrados: 0,30; IC95%: 0,24 a 0,35; $p < 0,0001$) (157).

Para pacientes com genótipo F/MF iniciando ELX/TEZ/IVA com idades entre 6 a 11 anos, assumiu-se que tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade de 0,23 desde a linha de base até a semana 24 da simulação, com base nas mudanças ajustadas ao placebo no escore-z de peso para idade observadas no Estudo 116 (Diferença de média dos mínimos quadrados: 0,23; IC95%: 0,14 a 0,32) (155).

Para os pacientes com o genótipo F/F iniciando ELX/TEZ/IVA com idade ≥ 12 anos, assumiu-se que tenham um aumento no escore-z de peso para idade de 0,41 na semana

24 da simulação, com base na estimativa indireta de mudança deste a linha de base em 24 semanas *versus* placebo derivada do Estudo 109 ITC (IC95%: 0,31 a 0,51; $p < 0,0001$) (142). O estudo demonstrou que o tratamento com ELX/TEZ/IVA proporcionou uma melhora estatisticamente significativa ($p < 0,01$) no peso por idade em relação a todos os comparadores. Já para os pacientes com F/F iniciando ELX/TEZ/IVA durante as idades de 6 a 11 anos, presume-se que tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade de 0,26 desde a linha de base até a semana 24 da simulação, com base na estimativa indireta de mudança da linha de base *versus* placebo derivada do Estudo 106 ITC (Alteração média dos mínimos quadrados: 0,26; IC95%: 0,14 a 0,37; $p < 0,0001$) (159).

Como explicado anteriormente, dado que a segurança e eficácia de ELX/TEZ/IVA em pacientes de 6 a 11 anos de idade no Estudo 106 foram comparáveis às relatadas para pacientes ≥ 12 anos, a eficácia clínica de ELX/TEZ/IVA em pacientes com Genótipos F/RF com idade ≥ 12 anos podem ser usados para gerar estimativas de eficácia na população pediátrica. Na população F/MF, a magnitude do efeito do tratamento ELX/TEZ/IVA em pacientes de 6 a 11 anos de idade (+0,23 alteração ajustada ao placebo ao longo de 24 semanas no Estudo 116) foi de aproximadamente 77% da população de pacientes com idade ≥ 12 anos (+0,30 mudança ajustada ao placebo ao longo de 24 semanas do Estudo 102). Um efeito semelhante foi observado na população F/F, na qual a eficácia de ELX/TEZ/IVA em pacientes de 6 a 11 anos de idade derivada no Estudo 106 ITC (+0,26 alteração ajustada por placebo ao longo de 24 semanas) foi de aproximadamente 63% da eficácia em pacientes com idade ≥ 12 anos derivada no Estudo 109 ITC (+0,41 alteração ajustada ao placebo ao longo de 24 semanas).

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

Como descrito anteriormente, o Estudo 104 ITC derivou estimativas de eficácia ajustada por placebo para ELX/TEZ/IVA durante 8 semanas no subgrupo de pacientes F/Gating comparando os resultados do Estudo 104 com uma estimativa combinada de eficácia para IVA de três ensaios clínicos randomizados controlados Fase 3: STRIVE,

KONNECTION e KONDUCT (90, 133, 135, 136). De acordo com o ITC, a alteração no no escore-z de peso para idade da linha de base até a semana 8 para ELX/TEZ/IVA vs IVA foi de 0,01 (IC95%: -0,06 a 0,08; $p=0,7765$); a alteração ajustada ao placebo no escore-z de peso para idade para os pacientes tratados com IVA agrupados durante o mesmo período de tempo foi de 0,06 (IC95%: 0,01 a 0,10, $P = 0,0107$). A estimativa indireta de mudança no escore-z de peso para idade desde a linha de base até a semana 8 para ELX/TEZ/IVA vs placebo derivado no ITC foi de 0,07 (IC95%: -0,02 a 0,15, $p=0,1098$) (145). Como o aumento no escore-z de peso para idade para ELX/TEZ/IVA vs IVA não foi estatisticamente significativo, a alteração ajustada por placebo no escore-z de peso para idade para IVA (+0,06 em 8 semanas) foi aplicada a pacientes tratados com IVA e ELX/TEZ/IVA ≥ 12 anos com o genótipo F/Gating. Esta é considerada uma suposição conservadora, uma vez que o Estudo 104 não foi desenvolvido para detectar uma mudança nas análises de subgrupo para este desfecho e espera-se que o impacto de ELX/TEZ/IVA nos parâmetros nutricionais continue a aumentar com durações mais longas de tratamento, conforme observado ao longo de 24 semanas no Estudo 102.

Para pacientes F/Gating de 6 a 11 anos de idade tratados com IVA, assumiu-se que tenham um aumento agudo no escore-z de peso para idade de 0,39 ao longo de 48 semanas da simulação do modelo, com base nos resultados ajustados por placebo do estudo pivotal de Fase 3 conduzido em pacientes de 6 a 11 anos de idade, VX08-770-103 (ENVISION) (IC95%: 0,24 a 0,53; $p<0,0001$) (134, 158).

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

Diabetes

O diabetes relacionado à FC é comum em adolescentes e adultos com a doença, pois a doença prejudica gravemente a função pancreática. Cada paciente que não tinha diabetes no início da análise pode potencialmente desenvolver diabetes em cada ciclo posterior. O risco de desenvolver diabetes em cada ciclo do modelo foi estimado com base na incidência anual de diabetes específica para idade e sexo, obtida de um estudo de pacientes no registro de FC do Reino Unido durante 1996-2005 (160). Este foi um estudo longitudinal conduzido em 50 clínicas de FC no Reino Unido no qual 8.029 pacientes com idade variando de 0 a 64 anos foram acompanhados. Desse total, 526 pacientes desenvolveram diabetes em um acompanhamento total de 15.010 pessoas-ano. Na ausência de estimativas de incidência específica por genótipo, a incidência anual de diabetes relacionada à FC derivada deste estudo foi aplicada em todos os pacientes (**Tabela 21**).

Tabela 21. Incidência de diabetes relacionada à FC por pessoa-ano.

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

4.2.8.2 Descontinuação e adesão ao tratamento

Descontinuação do tratamento

As taxas anualizadas de descontinuação do tratamento com moduladores de CFTR para o período agudo, isto é, na duração dos ensaios clínicos, foram obtidas dos ensaios clínicos de Fase 3. As taxas de descontinuação do tratamento anualizadas para o período pós-inicial/agudo foram derivadas de seus respectivos estudos de extensão, quando os dados estavam disponíveis. A **Tabela 22** apresenta as taxas anuais de descontinuação por genótipo e idade de início do tratamento. O modelo não assume descontinuação de moduladores de CFTR após o período agudo.

Após a descontinuação, os pacientes não recebem mais os benefícios do tratamento com modulador CFTR. Os pacientes mantêm o aumento agudo no ppVEF₁ e no escore-z de peso para idade que alcançaram até o ponto de descontinuação. No período pós-agudo, o ppVEF₁ para um paciente descontinuado diminui de acordo com os valores dependentes da

idade assumidos para os pacientes em tratamento padrão de cada população (ou seja, sem redução aplicada). Além disso, presume-se que os pacientes que descontinuem o tratamento experimentam exacerbações pulmonares na mesma taxa que os pacientes em tratamento padrão (ou seja, sem redução relativa aplicada).

Tabela 22. Taxa anual de descontinuação no tratamento da FC com ELX/TEZ/IVA e IVA.

Genótipo, Modulador de CFTR	Pacientes iniciando o tratamento entre 6 e 11 anos de idade			Pacientes iniciando o tratamento com idade ≥12 anos		
	Período (semanas)	Taxa anual	Fonte	Período (semanas)	Taxa anual	Fonte
F/MF						
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,036	Estudo 116 (126)	0-24	0,033	Estudo 102 (85)
	24-48	0,000	Estudo 107 (161)	24-120	0,047	Estudo 105 (151)
F/F						
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,067	Estudo 106 (92)	0-24	0,025	Estudo 109 (143)
	24-48	0,000	Estudo 107 (161)	24-120	0,047	Estudo 105 (151, 162)
F/R						
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,067	Assumido com base no Estudo 106 (92)	0-8	0,049	Estudo 104 (90)
	24-48	0,000	Assumido com base no Estudo 107 (161)	8-104	0,047	Assumido com base no Estudo 105 (151)
F/Gating						
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,067	Assumido com base no Estudo 106 (92)	0-8	0,049	Estudo 104 (90)
	24-48	0,000	Assumido com base no Estudo 107 (161)	8-104	0,047	Assumido com base no Estudo 105 (151)
IVA	0-48	0,000	ENVISION (134)	0-48	0,081	STRIVE (133)
	48-144	0,043	PERSIST (163)	48-144	0,036	PERSIST (163)

Adesão ao tratamento

Com base nos dados de contagens dos comprimidos nos ensaios de Fase 3, as taxas de adesão específicas do tratamento são aplicadas ao custo dos moduladores CFTR durante o período dos estudos (consultar a **Tabela 23** para informação das taxas de adesão e duração dos estudos).

Na ausência de dados de ensaios clínicos em pacientes de 6 a 11 anos nas populações F/R e F/Gating utilizando ELX/TEZ/IVA, os dados de contagem de pílulas de ELX/TEZ/IVA do Estudo 106 nas populações F/F e F/MF combinadas foi aplicada.

Após o período avaliado nos ensaios clínicos foi aplicada uma taxa de adesão de 80% a todas as terapias com moduladoras de CFTR e faixas etárias (6-11 e ≥ 12 anos), para refletir a adesão ao tratamento esperada em um cenário do mundo real. Essa estimativa foi baseada nos resultados de um estudo de coorte retrospectivo que analisou o impacto do ivacaftor na utilização de recursos de saúde em um banco de dados administrativo dos EUA (164). O estudo mostrou que, entre 79 pacientes com diagnóstico de FC com prescrição de ivacaftor, a proporção média de posse do medicamento foi de 0,8.

Apesar da adesão ter sido menor do que a observada em estudos controlados, este estudo demonstrou benefícios clínicos consistentes com os relatados em ensaios clínicos e outros estudos observacionais. Por exemplo, a análise retrospectiva demonstrou uma diminuição de 49,9% na proporção de pacientes com hospitalização por todas as causas após o início do ivacaftor ($p=0,021$) (164). Isso é muito semelhante à eficácia clínica observada com o uso de IVA em estudo de Fase 3 randomizado e controlado por placebo que demonstrou uma redução de 37% nas exacerbações pulmonares que requerem hospitalizações durante um período de tratamento de 48 semanas em comparação com placebo (133). Portanto, a eficácia dos moduladores CFTR ao longo do tempo não foi ajustada.

Tabela 23. Adesão ao tratamento durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.

Modulador de CFTR	Adesão aplicada para pacientes iniciando o tratamento entre 6 e 11 anos de idade	Adesão aplicada aos pacientes iniciando o tratamento com idade ≥ 12 anos
F/MF		
ELX/TEZ/IVA	99,4% em 24 semanas com base no Estudo 116 (126)	98,8% em 24 semanas com base no Estudo 102 (85)
F/F		
ELX/TEZ/IVA	100% em 24 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/MF e F/F no Estudo 106 (92)	99,7% em 24 semanas com base no Estudo 109 (165)
F/RF		
ELX/TEZ/IVA	100% em 24 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/MF e F/F no Estudo 106, considerando ser aplicável aos pacientes F/RF (92)	99,4% em 8 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/RF e F/Gating no Estudo 104 (90)
F/Gating		
ELX/TEZ/IVA	100% em 24 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/MF e F/F no Estudo 106, considerando ser aplicável aos pacientes F/Gating (92)	99,4% em 8 semanas com base no agrupamento de pacientes com genótipo F/RF e F/Gating no Estudo 104 (90)
IVA	94,2% em 48 semanas com base no Estudo ENVISION (134)	91,0% em 48 semanas com base no Estudo STRIVE (133)

4.2.8.3 Transplante de pulmão

As diretrizes clínicas para transplante do Reino Unido sugerem encaminhamento para transplante de pulmão para pacientes com FC com ppVEF1 inferior a 30%. Esse limite

foi aceito pela Conitec nos dossiês de ivacaftor e de lumacaftor-ivacaftor (166, 167). Dessa forma, o modelo assume que, uma vez que o ppVEF1 de um paciente fique abaixo de 30%, ele se torna elegível para receber um transplante de pulmão.

Entre todos os pacientes que são elegíveis para o transplante de pulmão, apenas uma proporção dos pacientes recebe um transplante. Isto se deve a vários fatores, incluindo requisitos de lista de espera, a disponibilidade de um órgão doador compatível e o estado de saúde do paciente. No entanto, não é possível modelar com esse nível de detalhamento qual paciente receberá um transplante. Desta forma, para estimar a proporção de pacientes elegíveis que receberão o transplante de pulmão, foi utilizada a taxa de 24,5%, estimada com base nos dados disponíveis do Relatório Anual do Registro de FC do Reino Unido de 2019 (168).

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

As consequências de receber um transplante de pulmão tem reflexos no risco de morte, nos custos acumulados e nas utilidades atribuídas com base no tempo desde o transplante. Foi assumido um risco anual constante de mortalidade pós-transplante de pulmão de 15,2% no primeiro ano após o transplante e de 5,4% a cada ano subsequente. Essas estimativas são derivadas de dados de sobrevida de 8.381 pacientes adultos com FC (todos os genótipos) que receberam um transplante de pulmão entre janeiro de 1992 e junho de 2017, com sobrevida mediana de 9,9 anos (169).

4.2.8.4 *Eventos adversos*

Eventos adversos (EAs) (excluindo as exacerbações pulmonares) que ocorreram em uma taxa $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA e tiveram diferença entre pacientes tratados e placebo $\geq 1\%$ no Estudo 102 foram selecionados para inclusão no modelo econômico. Esta regra foi aplicada para incluir eventos mais prováveis de ocorrer em pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA do que nos pacientes que recebem apenas tratamento padrão.

As probabilidades de ocorrência de cada EA observadas durante as respectivas durações do estudo foram convertidas em taxas de eventos constantes para serem utilizadas como *inputs* no modelo. As taxas de AEs foram aplicadas ao longo do horizonte temporal

com base no *status* atual do modulador CFTR. As **Tabela 24** e **Tabela 25** apresentam a lista dos EAs incluídos e as taxas anualizadas de ocorrência de EAs em todos os genótipos/comparadores.

Tabela 24. Taxas anuais de eventos adversos por genótipo e comparador para pacientes que iniciaram o tratamento em idades ≥ 12 anos.

Evento adverso	Tratamento padrão, todos os genótipos	ELX/TEZ/IVA			IVA em F/G
		F/MF	F/F	F/G e F/RF	
Cefaleia	0,350	0,412	0,734	0,566	0,282
Infecção do trato respiratório superior	0,288	0,374	0,237	0,099	0,282
Dor abdominal	0,203	0,336	0,102	0,354	0,185
Diarreia	0,156	0,299	0,209	0,251	0,154
Rash	0,111	0,238	0,182	0,099	0,169
Alanina aminotransferase aumentada	0,077	0,226	0,155	0,406	0,067
Congestão nasal	0,168	0,214	0,155	0,2	0,248
Aumento da creatina fosfoquinase	0,099	0,214	0,102	0,099	0,000
Aumento da aspartato aminotransferase	0,044	0,214	0,128	0,406	0,067
Rinorreia	0,066	0,19	0,076	0,149	0,054
Rinite	0,122	0,167	0,102	0,000	0,081
Gripe	0,033	0,156	0,076	0,099	0,000
Sinusite	0,088	0,121	0,050	0,000	0,095
Aumento da bilirrubina	0,022	0,110	0,025	0,200	0,013

Tabela 25. Taxas anuais de eventos adversos por comparador para pacientes que iniciaram o tratamento entre 6 e 11 anos de idade.

Evento adverso	Tratamento padrão	ELX/TEZ/IVA		IVA em F/G
		F/MF	F/F, F/RF, F/G	
Cefaleia	0,202	0,773	0,602	0,340
Infecção do trato respiratório superior	0,226	0,111	0,395	0,284
Dor abdominal	0,226	0,189	0,280	0,181
Diarreia	0,088	0,149	0,243	0,133
Rash	0,022	0,228	0,280	0,087
Alanina aminotransferase aumentada	0,202	0,189	0,243	0,087
Congestão nasal	0,179	0,111	0,356	0,231
Aumento da creatina fosfoquinase	0,000	0,036	0,067	0,000
Aumento da aspartato aminotransferase	0,156	0,111	0,067	0,133
Rinorreia	0,110	0,269	0,280	0,133
Rinite	0,110	0,111	0,000	0,087
Gripe	0,133	0,000	0,243	0,000
Sinusite	0,088	0,000	0,033	0,087
Aumento da bilirrubina	0,000	0,000	0,033	0,000

4.2.9 Custos

4.2.9.1 Custo anual de tratamentos

O custo anual de aquisição de Trikafta® foi derivado da posologia do tratamento e do preço do medicamento extraído da lista de preços de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foi utilizado o preço máximo de venda ao governo sem impostos. (**Tabela 26**).

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

O modelo de negócios que a Vertex opera no Brasil é aquele no qual o Governo é o importador direto dos medicamentos que dispõe de imunidade tributária, ou seja, o modelo comercial já praticado não contempla a aplicação dos impostos.

Além disso, um desconto de 28% foi concedido para ELX/TEZ/IVA desde o início como um esforço para estender os benefícios dos moduladores CFTR à maioria dos pacientes atualmente não elegíveis. Para esta análise, foram calculados como custos anuais de aquisição por 365,25 dias, equivalente a um ano.

Tabela 26. Custo anual de tratamento com Trikafta®.

	Trikafta®
Custo do medicamento	R\$ 49.058,80*
Comprimidos por embalagem	84
Comprimidos por dia	3
Custo anual de aquisição	R\$ 639.954,53

Lista de preços de medicamentos (CMED) de Nov/2022/*Preço Proposto

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

De acordo com a introdução para aprovação de genéricos no Brasil pela Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, também mencionada na Resolução CMED nº 2 de 2004 para a Categoria VI, o preço do genérico não pode exceder 65% do preço máximo do originador.

O modelo assume que o preço diminui quando a exclusividade é perdida, o que ocorrerá em 15 anos para ELX/TEZ/IVA e em 5 anos para IVA. Utilizamos o limite de preço

de 65% como uma abordagem conservadora, pois representa a aplicação de desconto mínimo para medicamentos genéricos.

4.2.9.2 Custos de monitoramento

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

Os dados públicos (“dissemin”) do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e do Sistema de Informação Ambulatorial (SAI) do DATASUS de abril de 2020 a março de 2021 foram utilizados para estimar o custo do acompanhamento anual da doença e do tratamento das exacerbações pulmonares. Para todas as extrações os seguintes CID foram utilizados: E84.0, E84.1, E84.8, E84.9. Para o monitoramento hospitalar, foi utilizado o banco de dados RD [dados consolidados de pacientes internados]; para acompanhamento ambulatorial sem uso de medicamentos, utilizou-se o banco de dados AP [dados ambulatoriais] e, para o custo anual dos medicamentos, foi utilizado o banco de dados AM [dados de medicamentos]. O custo do monitoramento hospitalar e da assistência farmacêutica foi calculado como a média dos gastos totais em procedimentos relacionados à FC por paciente. Para o monitoramento hospitalar, foi calculado o custo total médio por evento de procedimentos relacionados à FC e assumiu-se um evento por ano por paciente (12).

Feng *et al.* estudaram o impacto do ivacaftor nos resultados de hospitalização relacionados à FC nos EUA (170). As taxas de hospitalização em doze meses e os custos de 143 pacientes tratados com ivacaftor entre 2012 e 2015 foram comparados antes e depois do início da terapia com ivacaftor. A análise indicou que as internações relacionadas com a FC diminuíram 81% após o início do medicamento. Uma vez que todos os moduladores de CFTR mostraram impacto semelhante em eventos de internação durante os ensaios clínicos e durante os estudos de extensão aberta, a redução em internações hospitalares foi aplicada ao custo de internações hospitalares para pacientes tratados com moduladores de CFTR.

O impacto esperado dos moduladores de CFTR nos custos com outros medicamentos foi derivado de outro estudo de coorte retrospectivo de 84 pacientes que receberam ivacaftor entre 2012 e 2014 em um plano de saúde comercial dos EUA (171). O

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

A **Tabela 27** mostra os custos de farmacoterapia para os moduladores de CFTR e o tratamento padrão.

Tabela 27. Custos de farmacoterapia no uso de moduladores de CFTR e tratamento padrão.

Custos de farmacoterapia	Tratamento padrão	Moduladores de CFTR
Dornase alfa e pancreatina	R\$ 5.488,55	R\$ 5.175,25
Tobramicina	R\$ 6.098,39	R\$ 5.750,28
Total	R\$ 6.708,23	R\$ 6.325,31

Assim, os custos obtidos por meio do DATASUS foram aplicados aos pacientes que recebem atendimento padrão. Para pacientes em uso de moduladores de CFTR, foram aplicadas as reduções apresentadas anteriormente para gastos com medicamentos e monitoramento hospitalar. O custo do acompanhamento ambulatorial foi o mesmo para os dois grupos. Assumiu-se que esses valores (os obtidos do DATASUS e os resultantes de reduções específicas) foram aplicados a pacientes com ppVEF₁ entre 40 e 70. Para indivíduos com ppVEF₁ <40, foi assumido um custo 10% maior, e para indivíduos com a ppVEF₁ ≥70, foi assumida uma redução de 10%. Os custos anuais de monitoramento do paciente são apresentados na **Tabela 28**.

Tabela 28. Custo anual de monitoramento dos pacientes conforme grupo de tratamento.

	Gravidade da doença	Custo hospitalar	Custo ambulatorial	Custo da farmacoterapia	Custo médico total
Tratamento padrão	ppVEF ₁ ≥70	R\$ 1.407,39	R\$ 632,45	R\$ 5.488,55	R\$ 7.528,39
	ppVEF ₁ 70-40	R\$ 1.563,77	R\$ 702,73	R\$ 6.098,39	R\$ 8.364,88
	ppVEF ₁ <40	R\$ 1.720,14	R\$ 773,00	R\$ 6.708,23	R\$ 9.201,37
Moduladores de CFTR	ppVEF ₁ ≥70	R\$ 267,40	R\$ 632,45	R\$ 5.175,25	R\$ 6.075,11
	ppVEF ₁ 70-40	R\$ 297,12	R\$ 702,73	R\$ 5.750,28	R\$ 6.750,12

ppVEF ₁ <40	R\$ 326,83	R\$ 773,00	R\$ 6.325,31	R\$ 7.425,13
------------------------	------------	------------	--------------	--------------

Vários estudos de mundo real demonstraram o impacto dos moduladores de CFTR nas exacerbações pulmonares, incluindo aquelas que requerem hospitalização e/ou antibiótico intravenoso. Uma das revisões de prontuários dos EUA mencionadas anteriormente relatou que menos exacerbações pulmonares exigiram internação hospitalar nos 12 meses após o início do tratamento com ivacaftor em comparação com os 12 meses anteriores ao tratamento (13% *versus* 25%, $p = 0,033$) (171). Esses dados sugerem que os moduladores de CFTR reduzem o uso de recursos associados a eventos de exacerbação pulmonar quando eles ocorrem. No entanto, o modelo conservadoramente assume que o custo de um episódio de exacerbação pulmonar é o mesmo para um paciente que recebe modulador de CFTR e um paciente que recebe apenas o tratamento padrão, de modo a não superestimar o impacto do tratamento nas exacerbações pulmonares (dado que a redução na taxa de eventos de exacerbação é rastreada explicitamente no modelo).

O custo da exacerbação pulmonar foi o custo médio por procedimento principal “03.03.14.002-0 Tratamento da fibrose cística com manifestações pulmonares” de abril de 2020 a março de 2021. Este procedimento não foi considerado para os demais custeios, de forma a evitar que fosse contabilizado duas vezes. Assim como para os demais custos de gerenciamento, considerou-se o custo do DATASUS para os pacientes com ppVEF₁ entre 40 e 70. Para aqueles com ppVEF₁ < 40 o custo foi aumentado em 10% e, para aqueles com ppVEF₁ ≥ 70, o custo foi diminuído em 10% (**Tabela 29**).

Tabela 29. Custo do evento de exacerbação pulmonar por ppVEF₁.

Função pulmonar	Custo do evento de exacerbação pulmonar
ppVEF ₁ ≥70	R\$ 2.170,02
ppVEF ₁ 70-40	R\$ 2.411,13
ppVEF ₁ <40	R\$ 2.652,25

4.2.9.3 Custos dos transplantes de pulmão

Os custos do transplante e do acompanhamento anual dos pacientes transplantados foram extraídos do DATASUS. Foi realizada uma extração dos dados abertos do Sistema de Informação Hospitalar e do Sistema de Informação de Ambulatorial do DATASUS (“dissemin”) de janeiro de 2010 a dezembro de 2021. Pelo relacionamento determinístico-

probabilístico de registros, foi possível identificar pacientes com CID de FC (E84.0, E84.1, E84.8, E84.9) e CID de transplante pulmonar (Z94.2) e acompanhá-los desde a realização do procedimento cirúrgico (data índice). Para os procedimentos com valor zerado, foi realizada busca no Sigtap. Caso o procedimento não tivesse valor na Tabela do SUS, foi realizada busca no Painel de Preços do Ministério da Economia em 02/02/2021 tendo sido coletado o valor da unidade da compra por licitação mais atual, dando preferência pelas compras realizadas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde.

O custo por ano de acompanhamento apresentados na **Tabela 30** correspondem à média de gasto anual por paciente. Devido ao pequeno número de pacientes com dados disponíveis a partir do terceiro ano, aplicou-se o mesmo custo de monitoramento do segundo ano após o transplante para todos os anos subsequentes.

Tabela 30. Custo do transplante de pulmão e do acompanhamento dos transplantados

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

4.2.9.4 Custo de eventos adversos

Para estimar os custos dos eventos adversos foram considerados os valores dos procedimentos da Tabela Sigtap ponderados pela taxa anualizada em que ocorrem, conforme mencionado anteriormente na seção de eventos adversos (**Tabela 31**).

Tabela 31. Custo por evento adverso.

Evento adverso	Custo por evento	IVA		ELX/TEZ/IVA		Tratamento padrão		Procedimento SIGTAP
		6-11 anos	≥12 anos	6-11 anos	≥12 anos	6-11 anos	≥12 anos	
Cefaleia	R\$ 10,00	R\$ 3,40	R\$ 2,82	R\$ 6,02	R\$ 5,66	R\$ 2,02	R\$ 3,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 152,97	R\$ 43,48	R\$ 43,08	R\$ 60,43	R\$ 15,14	R\$ 34,56	R\$ 44,02	0303140100 TRATAMENTO DE INFECCOES AGUDAS DAS VIAS AEREAS SUPERIORES
Dor abdominal	R\$ 10,00	R\$ 1,81	R\$ 1,85	R\$ 2,80	R\$ 3,54	R\$ 2,26	R\$ 2,03	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA

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

4.2.10 Valores de Utilidade

4.2.10.1 Regressão de Utilidades

Solem *et al.* (16, 172, 173) estimaram uma equação que define a relação entre a utilidade (escores do instrumento EQ-5D) e dois fatores de risco: o ppVEF₁ e a ocorrência de exacerbações pulmonares. A relação estimada é a seguinte:

$$U = \beta_0 + \beta_1 \times \text{ppvVEF1} + \beta_2 \text{ppVEF1}^2$$

Onde U é a pontuação de utilidade obtida em EQ-5D e β_0 , β_1 e β_2 , são coeficientes do modelo.

No pôster apresentado na 21ª Conferência Internacional Anual da ISPOR, em 2016, os autores mostraram as estimativas dos parâmetros para o Reino Unido e EUA. A análise foi concluída para o cenário nacional, utilizando o valor EQ-5D estimado para o Brasil. Os resultados da referida análise, utilizada neste estudo de avaliação econômica, são apresentados na **Tabela 32**.

Tabela 32. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação de utilidade.

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

4.2.10.2 Desutilidade por exacerbação pulmonar

O modelo econômico aplica uma desutilidade de 0,07 para a ocorrência de uma exacerbação pulmonar que requer tratamento com antibióticos intravenosos e/ou hospitalização com base na diminuição da utilidade EQ-5D observada para cada evento entre os pacientes no estudo pivotal do ivacaftor, STRIVE (172). Considera-se que cada exacerbação dura 30 dias, com base na duração média das exacerbações em ambos os braços de tratamento do STRIVE (172). Este é um pressuposto conservador, uma vez que os moduladores de CFTR demonstraram uma redução na duração desses eventos, bem como na sua frequência.

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

4.2.10.3 Incremento de utilidade específica do tratamento

Atribuir pontuações de utilidade com base apenas em ppVEF₁ e exacerbações pulmonares não conseguiria capturar os benefícios extrapulmonares do ELX/TEZ/IVA, incluindo benefícios para outros órgãos e melhorias gerais no funcionamento, bem-estar e

qualidade de vida não relacionadas aos resultados respiratórios. Em todos os ensaios clínicos de Fase 3 do ELX/TEZ/IVA o tratamento proporcionou benefícios em vários domínios não respiratórios do CFQ-R, incluindo funcionamento físico, funcionamento social, percepções de saúde, vitalidade e carga de tratamento. O modelo captura esses benefícios incorporando um incremento de utilidade específica do tratamento - ou seja, um aumento na utilidade acima do previsto com base no ppVEF₁ para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA. A magnitude desse incremento de utilidade foi derivada de análises *post-hoc* nas quais o algoritmo de pontuação baseado em preferência CFQ-R-8D foi usado para calcular as utilidades do estado de saúde a partir dos dados CFQ-R coletados nos ensaios clínicos ELX/TEZ/IVA em pacientes com idade ≥ 12 anos com genótipo F/MF (Estudo 102) (174). O estudo 102 foi escolhido porque permite a estimativa direta do benefício do tratamento com CFQ-R-8D ajustado por placebo e também porque o estudo 102 foi projetado para demonstrar o efeito do tratamento de ELX/TEZ/IVA em um único alelo F508del-CFTR, que permite, portanto, a extrapolação para outros genótipos (175).

As análises *post-hoc* do Estudo 102 demonstraram que ELX/TEZ/IVA melhorou substancialmente os valores de utilidade do CFQ-R-8D em comparação com o tratamento apenas com placebo (174). A utilidade média do CFQ-R-8D no início do estudo foi de 0,81 nas coortes ELX/TEZ/IVA e placebo do Estudo 102. Na semana 4 do estudo, a utilidade média aumentou 0,07 entre os pacientes que receberam ELX/TEX/IVA e diminuiu 0,01 entre os que receberam placebo.

Um modelo de efeitos mistos para medidas repetidas foi utilizado para produzir inferências estatísticas sobre o impacto do tratamento ELX/TEZ/IVA no CFQ-R-8D. No modelo de efeitos mistos para medidas repetidas não ajustado, ELX/TEZ/IVA forneceu um benefício de utilidade de 0,083 ($p < 0,001$) *versus* placebo nos dados da semana 4 à semana 24 do Estudo 102. Em outro modelo de efeitos mistos para medidas repetidas com ajuste no impacto de ppVEF₁ na utilidade (incluindo-o como uma covariável no modelo de regressão), o benefício de utilidade específico do tratamento foi de 0,08 ($p < 0,001$). Isto representa o benefício de utilidade fornecido por ELX/TEZ/IVA acima e além daquele fornecido com base na melhora observada em ppVEF₁ (174). Assim, o modelo econômico assume que um paciente tratado com ELX/TEZ/IVA terá uma pontuação de utilidade que é 0,08 unidades superiores que a de um paciente com o mesmo valor de ppVEF₁ que está recebendo apenas tratamento padrão.

4.2.10.4 Utilidades pós-transplante pulmonar

Os pressupostos para a utilidade pós-transplante de pulmão são baseados nos resultados publicadas por Whiting *et al.* (2014) (154), que calcularam valores de utilidade EQ-5D ponderadas para pacientes pós-transplante de pulmão, independentemente do tratamento prévio e estado clínico antes do transplante com base no estudo transversal de Anyanwu *et al.* (2001) (176). O autor analisou as medidas de pacientes que receberam transplante pulmonar bilateral no estudo de Anyanwu *et al.* porque esses pacientes foram considerados com maior probabilidade de ter FC (154). O número de meses desde o transplante foi usado para ponderar os valores médios de utilidade medidos em diferentes períodos de tempo após o transplante pulmonar bilateral. O valor de utilidade EQ-5D resultante aplicado a todos os pacientes pós-transplante de pulmão foi 0,81.

4.2.11 Análises de sensibilidade

4.2.11.1 Análise de sensibilidade determinística

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

4.2.11.2 Análise de sensibilidade probabilística

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

4.3 Resultados

4.3.1 Valor global de ELX/TEZ/IVA na população elegível

4.3.1.1 Sobrevida

Ao longo do horizonte temporal (*lifetime*), o tratamento com ELX/TEZ/IVA combinado com tratamento padrão para pacientes com idade ≥ 6 anos apresentou uma perspectiva

muito positiva a favor de ELX/TEZ/IVA em comparação com o tratamento padrão para a população elegível.

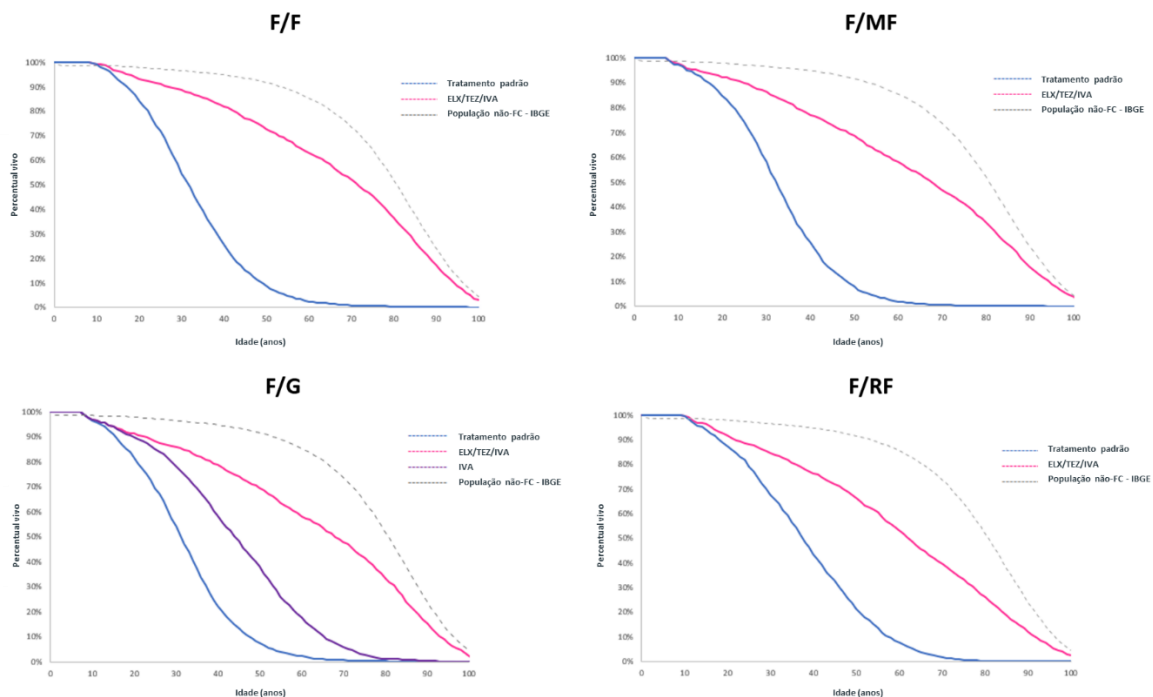
Como pode ser observando o tratamento com ELX/TEZ/IVA aumenta em média 30,2 anos de vida (sem desconto) e 6,04 anos de vida (com desconto). Assim, podendo o paciente chegar até 71.5 anos de vida (mínimo 62.1 e máximo 71,5). Os resultados das curvas de sobrevida estão apresentados na **Figura 21**.

Estes dados estão em linha com o resultado do Poster apresentado na ISPOR em Maio 2022 (12), onde o aumento projetado da sobrevida mediana teve um impacto semelhante em comparação com o tratamento padrão (35.4 anos). Importante mencionar que a sobrevida ganha aumenta quando se inicia o tratamento em idade mais jovem (42.1 anos de sobrevida incrementais iniciando a terapia entre 6-11 anos). Quanto aos anos de vida relacionados a qualidade, houve um aumento em média de 7,15 anos (com desconto) e 32 anos (sem desconto), aumento este de mais de 3 décadas.

4.3.1.2 *Severidade da Doença*

O modelo também previu que os pacientes que receberam ELX/TEZ/IVA passaram mais tempo em categorias de função pulmonar melhores em comparação com aqueles que receberam somente o tratamento padrão. Os resultados mostraram melhorias consistentes na função pulmonar, com 69-74% dos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA passando os anos de vida residuais com doença leve (ou seja, $ppVEF1 \geq 70$), enquanto foram 26-39% dos pacientes dos pacientes que receberam tratamento padrão que estiveram nesta categoria. Isso também se refletiu nos pacientes com FC que passam menos tempo de suas vidas em doença grave ($ppVEF1 \leq 40$), sendo que os pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA passaram apenas 0,1-0,5% de seus anos de vida residuais nesta categoria, em comparação com 13-30% dos pacientes com FC tratados com o tratamento padrão (**Figura 24**).

Figura 21. Curvas de sobrevivência modeladas por genótipo.



Por fim, as taxas anuais de exacerbação pulmonar para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA foram reduzidas em 80-89%, bem como a quantidade de pacientes que necessitam de transplante de pulmão foram reduzidos, sem nenhum paciente necessitando do mesmo quando tratados com ELX/TEZ/IVA, em comparação com 2,7-7,8% daqueles tratados com o tratamento padrão.

Além dos dados de sobrevida, a modelagem publicada por Pedra et al também mostrou substanciais benefícios clínicos adicionais, como redução de 66% das exacerbações que necessitaram de antibiótico IV ou hospitalizações, e eliminação da necessidade de transplante de pulmão.

Diante destes dados, vimos que o tratamento com ELX/TEZ/IVA na população brasileira pode aumentar a sobrevida dos pacientes em até 3 décadas, podendo gerar um benefício ainda maior se iniciado precocemente. Desta forma, ELX/TEZ/IVA pode ter o potencial de transformar os resultados em saúde de muitos pacientes com FC.

4.3.1.3 Custo-Efetividade

Os resultados (**Tabela 33**) mostraram um aumento de 30,21 anos de vida incrementais sem taxa de desconto (6,04 anos de vida com taxa de desconto), 7,1 AVAQ com taxa de desconto (32 AVAQ sem taxa de desconto) e uma RCEI de R\$ 771.132 por AVAQ ganho.

Quando analisamos o cenário sem desconto, são 32 AVAQ incrementais com uma RCEI de R\$ 363.602 por AVAQ ganho.

Em relação às análises de cenários, como mencionado anteriormente, considerando que a FC é uma doença crônica e o tratamento aumenta a expectativa de vida, alguns órgãos de ATS recomendam o uso de taxas de descontos diferenciadas. Nesse sentido, a tabela abaixo representa os resultados da análise de cenários.

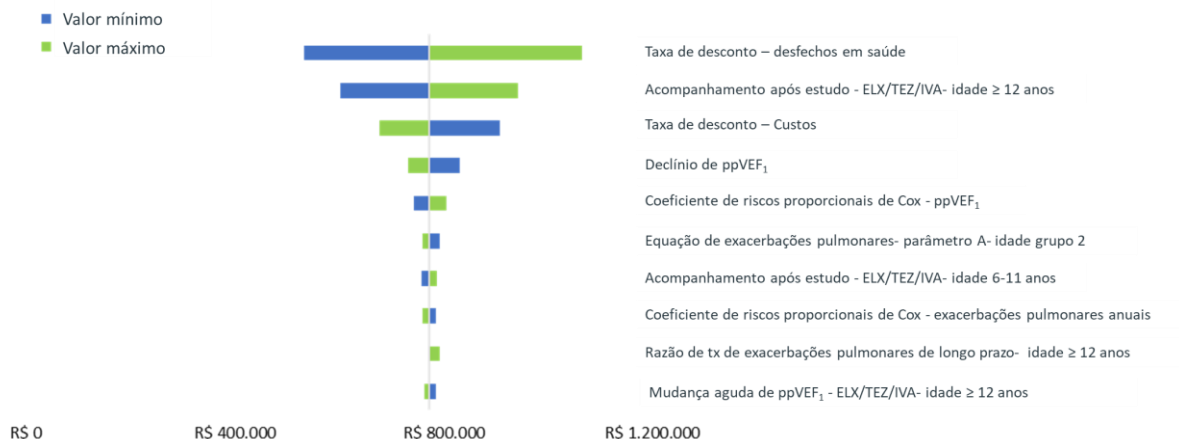
Tabela 33. Resultados de custo-efetividade do ELX/TEZ/IVA para os pacientes elegíveis para a população geral ponderada.

Cenários	Mediana de sobrevivência (anos)	Anos de vida incrementais (sem desconto)	AVAQ Incremental (com desconto)	Custo total incremental (R\$) (com desconto)	RCUI com desconto (R\$/LY)	RCEI com desconto (R\$/AVAQ)
Caso base (taxa de desconto de 5% para custos e desfechos)	69,25	30,21	7,15	5.512.092	912.013	771.132
Cenário 1 (sem taxa de desconto)	69,25	30,21	31,98	11.628.372	384.857	363.602
Cenário 2 (taxa de desconto de 5,0% para custos e de 1,5% para desfechos clínicos)	69,25	30,21	18,78	5.512.092	293.551	319.423

Legendas: AVAQ- anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI- razão de custo-efetividade incremental; LY- anos de vida ganhos.

Quanto a análise de sensibilidade determinística, a taxa de desconto nos resultados de saúde, a adesão pós-teste ao ELX/TEZ/IVA na população com mais de 12 anos e a taxa de desconto nos custos foram os parâmetros mais sensíveis para impactar os resultados (Figura 22)

Figura 22. Resultados da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA versus padrão de tratamento para a população geral ponderada



Quanto à análise de sensibilidade probabilística, todos os pontos resultantes permanecem no primeiro quadrante do gráfico de dispersão, indicando que ELX/TEZ/IVA é consistentemente mais eficaz e mais caro em comparação ao tratamento padrão (**Figura 23**). Em relação à curva de aceitabilidade de custo-efetividade para ELX/TEZ/IVA, o resultado é apresentado na **Figura 24**.

Figura 23. Gráfico de dispersão para a análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA *versus* padrão de tratamento - população ponderada

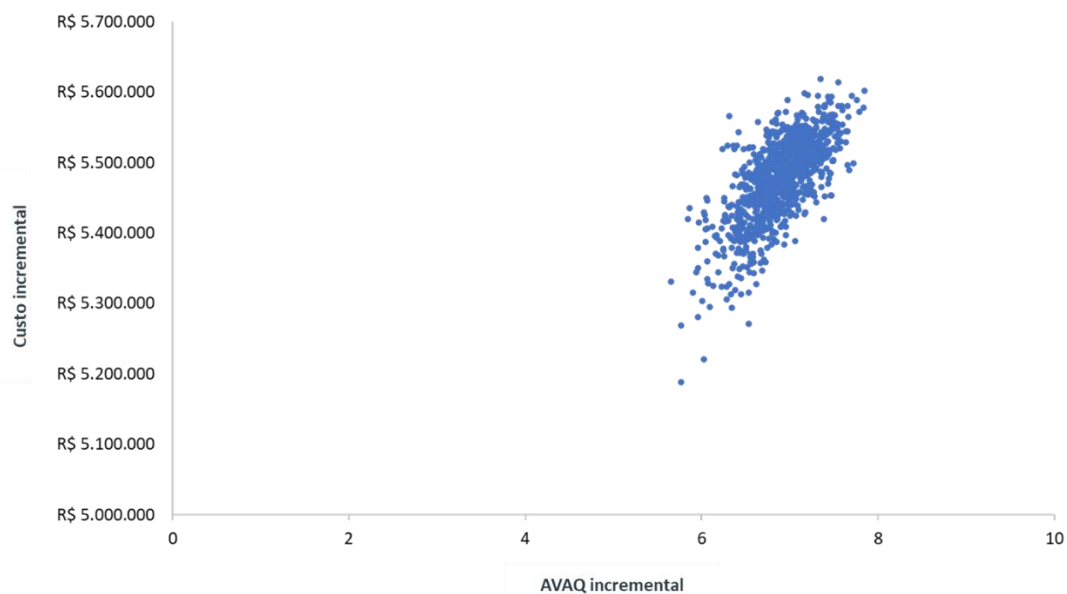
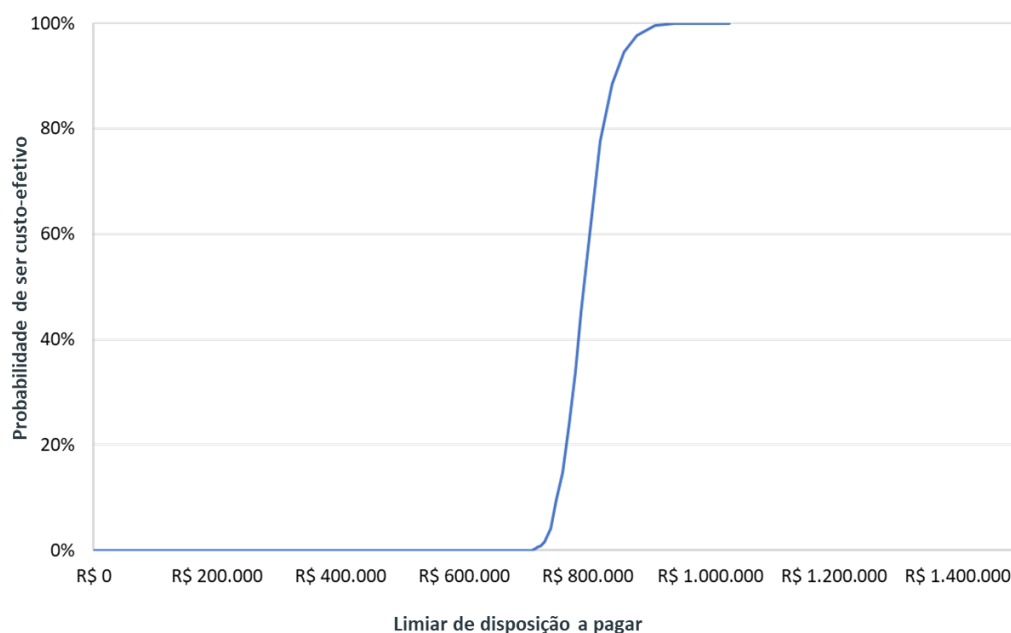


Figura 24. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para ELX/TEZ/IVA *versus* padrão de atendimento para a população ponderada.



4.3.2 Resultado por genótipo

Ao longo do horizonte temporal, o tratamento com ELX/TEZ/IVA para pacientes com idade ≥ 6 anos aumentou de 19,7 a 31,6 anos de vida (com taxa de desconto) dependendo do comparador e genotipagem.

Os resultados do caso base por genótipo estão disponíveis na **Tabela 34**.

Tabela 34. Resultados de custo-efetividade do caso base em todos os genótipos e comparadores.

Genótipo e comparador	ELX/TEZ/IVA Mediana de sobrevida (anos)	Anos de vida incrementais (sem desconto)	AVAQ incremental (com desconto)	Custo total incremental (com desconto)	RCEI com desconto (Custo/AVAQ)
F/F					
ELX/TEZ/IVA vs Tratamento padrão	71,5	31,6	7,4	R\$ 5.614.393	R\$ 756.790
F/MF					
ELX/TEZ/IVA vs Tratamento padrão	67,6	29,8	7,1	R\$ 5.526.698	R\$ 777.207
F/G					
ELX/TEZ/IVA vs IVA		19,7	4,1	R\$ 1.784.911	R\$ 432.049
ELX/TEZ/IVA vs Tratamento padrão	68,0	30,2	7,3	R\$ 5.519.707	R\$ 759.644
F/RF					
ELX/TEZ/IVA vs Tratamento padrão	62,1	20,4	4,9	R\$ 5.132.422	R\$ 1.042.507

Legendas: AVAQ- anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI- razão de custo-efetividade incremental

PÁGINA EM
BRANCO

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Os principais parâmetros e resultados do modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) estão resumidos na **Tabela 35**. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

Tabela 35. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário.

Componente	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de impacto orçamentário (AIO)
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	Custo incremental ano a ano e custo incremental cumulativo
Horizonte temporal	5 anos
População alvo	Pacientes com FC com 6 anos ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR
Comparadores	- Tratamento padrão para todos os genótipos, consistindo em medicamentos recomendados no SUS (como mucolíticos, antibióticos inalatórios e orais, solução salina hipertônica inalatória, suplementos nutricionais, alimentação por sonda enteral, enzimas pancreáticas, agentes antifúngicos e corticosteróides) - O IVA foi considerado para pacientes com genótipo F/G
Tratamento	ELX/TEZ/IVA
Custo	ELX/TEZ/IVA: R\$ 49.058,80
Custo anual	ELX/TEZ/IVA: R\$ 639.954,53
Principais fontes de dados	- Os dados sobre pacientes elegíveis foram abordados em detalhes na seção 5.2; - O <i>marketshare</i> do ELXTEZIVA teve como base o relatório apresentado e aprovado para o IVA anteriormente, mantendo as mesmas taxas ano-a-ano - O <i>marketshare</i> do IVA considerou a faixa mais ampla de pacientes e foi ajustada para capturar o aumento de pacientes desde sua aprovação, além de refletir os dados do REBRAFC 2019 - O número de pacientes também foi ajustado ano a ano de acordo com a taxa de crescimento populacional anual calculada a partir de projeções do IBGE - O impacto do tratamento na taxa de declínio de longo prazo em ppVEF₁ foi baseado em literatura não específica para ELX-TEZ-IVA. A redução foi aplicada para mitigar os custos do tratamento padrão associados aos moduladores CFTR
Principais resultados	Custos incremental/ano variando de R\$ 354 a R\$ 431 milhões abrangendo todos os genótipos

Abreviações: FC- fibrose cística; CFTR- regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); ELX- elexacaftor; TEZ- tezacaftor- IVA: ivacaftor; RCEI- razão de custo-efetividade incremental; IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; AVAQ- anos de vida ajustados pela qualidade; ppVEF₁- percentual predito do volume expiratório forçado em 1 segundo; vs- *versus*.

5.1 Objetivo

Realizar uma análise econômica para avaliar o impacto orçamentário da incorporação de ELX/TEZ/IVA no tratamento de pacientes com FC com idade ≥ 6 anos a com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

5.2 Métodos

5.2.1 Perspectiva

Esta análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de 5 anos, em consonância com as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde Brasileiro, elaboradas pelo Ministério da Saúde (177).

5.2.2 Comparador

O comparador utilizado no modelo de impacto orçamentário é o padrão de tratamento para todas as populações com FC, exceto com genótipo F/G, em que o comparador é o ivacaftor, análogo ao adotado no modelo de custo-efetividade.

5.2.3 População (demanda aferida)

O número estimado de pacientes elegíveis com pelo menos uma mutação F508del ≥ 6 anos foi baseado nos dados do REBRAFC 2019, sendo a população estimada, elegível para tratamento com ELX/TEZ/IVA, detalhadamente abordada na seção 1.3 Dados Epidemiológicos. Como a última publicação do REBRAFC se refere ao ano de 2019, o crescimento populacional foi então calculado conforme descrição abaixo.

5.2.3.1 *Ajuste de crescimento populacional*

Considerando que 2023 é o ano mais adequado para ajustar a população estimada a ser considerada na análise, utilizamos os dados da população projetada de 2019 até 2027 do IBGE, considerando que pacientes do primeiro ano são da população REBRAFC. Para calcular uma taxa de crescimento anual composta (TCAC) para ajustar a população de 2019-2027, aplicamos a seguinte equação:

$$TCAC = \frac{\text{População}_{(2027)}^{\left(\frac{1}{\text{número de anos}}\right)}}{\text{População}_{(2019)}} - 1$$

A equação foi aplicada com os apresentados abaixo, resultando em um TCAC para o crescimento da população de **0,66%** ao ano (**Tabela 36**).

Tabela 36. Projeções da população brasileira do IBGE para os anos de 2019 a 2027 e TCAC calculado para o período.

Ano	População (N)
2019	210.147.125
2020	211.755.692
2021	213.317.639
2022	214.828.540
2023	216.284.269
2024	217.684.462
2025	219.029.093
2026	220.316.530
2027	221.545.234
TCAC	0,66%

Ajustando o número total de pacientes com idade superior a 6 anos (6+) pelo crescimento anual de cada ano (racional disponível no Anexo 1), o número estimado de pacientes com 6 anos ou mais e pelo menos uma mutação F508del em 2023 será 1.703 pacientes, conforme **Tabela 37**.

Tabela 37. Pacientes com fibrose cística igual ou maiores de 6 anos de idade, elegíveis ao tratamento, ajustados de acordo com REBRAFC 2019.

Ano	Pacientes com fibrose cística (N)
2019	1.659
2020	1.670
2021	1.681
2022	1.692
2023	1.703
2024	1.715
2025	1.726
2026	1.737
2027	1.749

5.2.3.2 Marketshare e taxa de descontinuação

Na seção de epidemiologia (1.3), foi estimada a participação dos pacientes elegíveis a IVA (F/G). Para computar o crescimento correspondente ao Ano 1 da análise

(2023), este número foi ajustado pelo crescimento de 0,66%, como feito para toda a população elegível.

Para o cenário sem ELX/TEZ/IVA, assumiu-se que os pacientes seriam tratados com tratamento padrão ou IVA, de modo que os demais pacientes não tratados com IVA seriam tratados apenas com tratamento padrão (**Tabela 38**)

Tabela 38. Marketshare para o cenário sem ELX/TEZ/IVA.

Cenário sem a intervenção (cenário atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tratamento padrão	99,2%	99,2%	99,1%	99,0%	99,0%
IVA (população F-gating)	0,8%	0,8%	0,9%	1,0%	1,0%

A participação de mercado para o cenário com ELEX/TEZ/IVA também assumiu a participação ajustada do primeiro ano para IVA, mas cairia para zero ao final do período de 5 anos, restando apenas pacientes recebendo tratamento padrão ou ELX/TEZ/IVA. Assumiu-se então que a participação de mercado para a nova tecnologia seria a mesma apresentada para IVA no dossiê da Conitec 2020 (considerando ELX/TEZ/IVA e IVA para a população F/G) (**Tabela 39**).

Tabela 39. Marketshare para o cenário com ELX/TEZ/IVA.

Cenário com a intervenção (cenário futuro)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tratamento padrão	45,2%	41,4%	37,6%	31,8%	30,0%
IVA (população F-gating)	0,8%	0,6%	0,4%	0,2%	0,0%
ELX/TEZ/IVA	54,0%	58,0%	62,0%	68,0%	70,0%

Com a demanda aferida estimada e o marketshare definido, a projeção de pacientes foi estimada nas tabelas abaixo (**Tabela 40**) (**Tabela 41**).

Tabela 40. Projeção da população por genótipo sem ELX/TEZ/IVA.

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

Tabela 41. Population projection with ELX/TEZ/IVA.

Population	2023	2024	2025	2026	2027
Tratamento padrão	770	710	649	553	525
F/F	364	335	307	261	248
F/MF	380	351	321	273	259

F/RF	26	24	22	19	18
F/G	0	0	0	0	0
IVA (população F-gating)	14	10	7	3	0
F/G	14	10	7	3	0
ELX/TEZ/IVA	920	995	1.070	1.181	1.224
F/F	432	465	499	550	569
F/MF	452	487	522	576	595
F/RF	31	33	36	39	41
F/G	6	9	13	16	20

Uma taxa de descontinuação de 13,6% foi assumida para os moduladores CFTR conforme relatado anteriormente. Para ELX/TEZ/IVA, a descontinuação foi aplicada a partir de 2024, uma vez que 2023 é o ano da sua primeira disponibilização. Para o IVA, como a tecnologia foi incorporada desde 2020, considera-se a descontinuação desde 2023 até o final do horizonte de 5 anos (**Tabela 42**).

Tabela 42. Descontinuação do paciente para moduladores CFTR em cenários atuais e futuros.

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

5.2.4 Custos

Para o custo de ELX/TEZ/IVA foi concedido desconto de 28% sobre o PMVG sem impostos da tabela da CMED (nov/2022), compondo então um preço de R\$ 49.058,80 por caixa.

O preço do IVA foi baseado no último preço aprovado dos Contratos do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde de R\$ 49.058,80 por caixa. Para esta análise, ambos os medicamentos foram calculados como custos anuais de aquisição por 365,25 dias, o que equivale a um ano.

O custo do tratamento padrão foi obtido a partir do custo médio anual dos últimos cinco anos, considerando o consumo total de APACs no período dividido pelo número de pacientes ativos no mesmo período, chegando ao valor de R\$ 212.840,13 por ano (178). Conforme discutido mais detalhadamente em “Declínio de longo prazo em ppVEF₁” da análise de custo-efetividade, dados de estudos de extensão abertos encontraram uma redução de 47% na taxa de declínio de ppVEF₁ durante o tratamento com IVA em pacientes G551D com idade ≥6 anos; quanto ao ELX/TEZ/IVA, uma

redução de 90% na taxa de declínio do ppVEF₁ em relação aos pacientes em tratamento padrão foi aplicada aos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA em todos os genótipos após o período agudo inicial. Para esta análise, esses valores para a taxa de declínio da função foram usados para deduzir o custo do tratamento padrão associado ao uso de moduladores de CFTR. O resumo dos custos está disponível na **Tabela 43**.

Tabela 43. Resumo dos custos para tratamento padrão, IVA e ELX/TEZ/IVA.

Custo dos cuidados de saúde	Custos (R\$)	Comentários/ Fontes
Custo atual dos cuidados de saúde para FC (tratamento padrão)	212.840,13	
Preço por caixa de IVA	49.058,80	Contrato DLOG 2022
Preço por caixa de ELX/TEZ/IVA	49.058,80	PMVG sem impostos* + 28% de desconto
Cuidados de saúde na FC com IVA	112.805,27	Redução na taxa de declínio de 47%
Cuidados de saúde na FC com ELX/TEZ/IVA	21.284,01	Redução na taxa de declínio de 90%
Custo anual de aquisição de IVA	639.954,53	13 caixas por ano
Custo anual de aquisição de ELX/TEZ/IVA	639.954,53	

* Lista de preços de medicamentos (CMED) Nov/2022

5.3 Resultados

De acordo com as projeções dos pacientes em cada cenário, os cálculos foram realizados aplicando seus respectivos custos. Os resultados organizados estão disponíveis na **Tabela 44** para o cenário sem ELX/TEZ/IVA, **Tabela 45** para o cenário com ELX/TEZ/IVA e **Tabela 46** para o impacto cumulativo de ELX/TEZ/IVA em cinco anos.

O impacto incremental ano a ano do ELX/TEZ/IVA variou de R\$ 354 milhões a R\$ 431 milhões, com um impacto acumulado de 5 anos estimado em R\$ 1,99 bilhão para tratar aproximadamente 1.224 pacientes no Brasil (**Tabela 46**).

Tabela 44. Resultados do impacto do tratamento de FC atual, sem ELX/TEZ/IVA (em R\$).

	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Tratamento padrão	359.678.513	361.866.902	364.055.399	366.242.937	368.428.365	1.820.272.116
F/F	169.310.576	170.432.124	171.561.102	172.697.558	173.841.542	857.842.903
F/MF	177.065.707	178.238.627	179.419.317	180.607.827	181.804.211	897.135.690
F/RF	12.068.743	12.148.689	12.229.165	12.310.173	12.391.718	61.148.489
F/G	1.233.486	1.047.461	845.815	627.378	390.894	4.145.034
IVA	8.788.723	9.439.940	10.139.410	10.890.708	11.697.675	50.956.457
F/G	8.788.723	9.439.940	10.139.410	10.890.708	11.697.675	50.956.457
TOTAL	368.467.236	371.306.842	374.194.809	377.133.645	380.126.041	1.871.228.573

Tabela 45. Resultados do impacto do tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA (em R\$).

	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Tratamento padrão	163.897.924	151.115.202	138.155.938	117.622.165	111.677.737	682.468.966
F/F	77.416.758	71.378.873	65.257.598	55.558.524	52.750.688	322.362.441
F/MF	80.962.769	74.648.323	68.246.669	58.103.336	55.166.890	337.127.987
F/RF	5.518.397	5.088.006	4.651.672	3.960.305	3.760.158	22.978.539
F/G	0	0	0	0	0	0
IVA	8.788.723	6.618.054	4.418.241	2.188.994	0	22.014.012
F/G	8.788.723	6.618.054	4.418.241	2.188.994	0	22.014.012
ELX/TEZ/IVA	608.239.014	567.790.238	610.968.736	674.533.589	698.972.481	3.160.504.059
F/F	285.490.026	265.782.238	285.116.698	314.083.467	324.555.107	1.475.027.536
F/MF	298.566.661	277.956.174	298.176.234	328.469.801	339.421.086	1.542.589.957
F/RF	20.350.211	18.945.406	20.323.599	22.388.399	23.134.835	105.142.451
F/G	3.832.117	5.106.421	7.352.204	9.591.921	11.861.453	37.744.116
TOTAL	780.925.662	725.523.495	753.542.916	794.344.748	810.650.218	3.864.987.038

Tabela 46. Impacto incremental com o reembolso de ELX/TEZ/IVA (em R\$).

População	2023	2024	2025	2026	2027	Total
F/F	193.596.208	166.728.986	178.813.195	196.944.432	203.464.253	939.547.074
F/MF	202.463.723	174.365.870	187.003.586	205.965.310	212.783.765	982.582.254
F/RF	13.799.864	11.884.723	12.746.106	14.038.531	14.503.275	66.972.500
F/G	2.598.631	1.237.073	785.220	262.829	-227.116	4.656.637
Impacto de 5 anos	412.458.426	354.216.653	379.348.107	417.211.102	430.524.177	1.993.758.465

6. AVALIAÇÕES POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

Até o momento, nenhuma avaliação do ELX/TEZ/IVA foi publicada pelo NICE. O escopo final da análise foi definido em 2020, mas a data prevista de publicação ainda não foi definida (179). É importante ressaltar, no entanto, que a instituição e a Vertex firmaram um convênio de levantamento e coleta de dados visando futuras avaliações para a incorporação de diversos moduladores de CFTR (180).

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

Em junho de 2022, o CADTH publicou sua recomendação a favor do ELX/TEZ/IVA para o tratamento da FC em pacientes com 6 anos ou mais que apresentam pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. A incorporação foi condicionada ao atendimento de pelo menos um dos benefícios clínicos esperados, como aumento de 5% no percentual ppVEF₁, diminuição do número de exacerbações pulmonares ou do número de dias em que é necessário tomar antibióticos para exacerbações pulmonares, diminuição em hospitalizações relacionadas à FC, nenhum declínio no índice de massa corporal ou uma melhora de pelo menos 4 pontos na escala de domínio respiratório do *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*. O preço do ELX/TEZ/IVA também foi mencionado, havendo a necessidade de ser custo-efetivo e acessível (181).

Segundo a instituição, a decisão pela avaliação positiva foi alavancada pelas melhorias significativas na função pulmonar, estado nutricional, qualidade de vida e uma taxa reduzida de exacerbações pulmonares para pacientes com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR (181).

6.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Austrália

Em dezembro de 2021, o PBAC emitiu sua recomendação para a listagem de ELX/TEZ/IVA no *Pharmaceutical Benefit Scheme* (PBS) para o tratamento de pacientes com FC com 12 anos ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR, independentemente de genotipagem (ou seja, F/qualquer população). Observou-se que havia uma alta necessidade clínica de ELX/TEZ/IVA especialmente para aquelas populações de pacientes que ainda não eram elegíveis para um tratamento com modulador de CFTR incluído no PBS.

O preço também foi mencionado, tendo a instituição afirmado que poderia ser colocado dentro de uma faixa aceitável de RCEI com uma redução de preço, também afirmando que o paciente deve ser registrado no *Australian Cystic Fibrosis Database Registry* para ser elegível para receber ELX/TEZ/IVA e para a coleta de dados (182).

6.4 Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia

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

6.5 Haute Autorité de Santé (HAS) - França

Em maio de 2022 foi publicado um parecer positivo da HAS formalizando sua recomendação para a incorporação do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com FC com idade igual ou superior a 6 anos e apresentando pelo menos uma mutação F508del do gene CFTR.

No geral, foi mencionado que a incorporação de ELX/TEZ/IVA foi motivada pelo seu substancial benefício clínico de longo prazo para a população elegível, particularmente para F/F, F/MF e F/RF, mas também para a população F/gating, em termos de ppVEF₁ e perfil de segurança, tornando sua classificação como ASMR II (*amelioration du service medical rendu II*), classificação reservada para tecnologias de saúde que trazem benefícios significativos em uma determinada população (183).

6.6 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Itália

A AIFA, Agência Italiana de Medicamentos, aprovou o reembolso na Itália de ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com FC com idade entre 6 e 11 anos que tenham pelo menos uma cópia da mutação F508del no gene CFTR. A extensão da indicação para pacientes elegíveis havia sido aprovada pela Comissão Europeia em janeiro de 2022 e, até o momento, na Itália, o medicamento era reembolsável para pacientes pediátricos com 12 anos ou mais. É importante notar que este medicamento também foi premiado com “status de inovação” que garante sua disponibilidade imediata para os pacientes, mesmo sem inclusão formal nas fórmulas terapêuticas hospitalares regionais, por exemplo (184).

6.7 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) - Alemanha

Em 2021, o G-BA avaliou as evidências de ELX/TEZ/IVA no tratamento de pacientes com FC com 12 anos ou mais que são homozigotos ou heterozigotos para a



mutação F508del no gene CFTR. O medicamento foi avaliado sem o status de medicamento órfão, pois as vendas estavam acima do limite destinado a esta categoria. Apesar disso, os benefícios associados a esta combinação renderam a maior classificação de benefício adicional, prêmio que foi concedido apenas três vezes desde sua fundação em 2004, segundo o professor Josef Hecken, presidente imparcial do G-BA (185).

Em agosto de 2022, a indicação de ELX/TEZ/IVA foi estendida a pacientes com 6 anos ou mais, homozigotos ou heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR (186).

7. JUSTIFICATIVA DA PROPOSTA

Com o objetivo de encontrar uma forma comum de gerar acesso aos pacientes a esta terapia inovadora, a Vertex teve a oportunidade de discutir com o Departamento de Monitoramento Tecnológico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) benefícios clínicos do ELZ/TEZ/IVA, os estudos disponíveis e as possibilidades de acordos alternativos que poderiam ser propostos e implementados.

O desconto simples no preço do medicamento foi considerado, neste momento, a forma de proposta financeira mais aceitável e menos complexa. Além disso, para confirmar a confiança nos resultados de longo prazo e trazer eficiência na alocação de recursos, a Vertex se compromete a apoiar o Grupo Brasileiro de Fibrose Cística na atualização contínua do Registro Brasileiro de FC. Ressalta-se que o Registro é coordenado de maneira independente e já está devidamente instrumentalizado para permitir o acompanhamento dos pacientes que recebem o medicamento.

O Grupo Brasileiro de Fibrose Cística também se propõe a manter comunicação direta com o DGITS para definir as necessidades e garantir o acompanhamento dos pacientes, desfechos e resultados. Isto permitirá o entendimento do impacto da incorporação desta intervenção terapêutica na linha de cuidado da fibrose cística.

Desta forma, esperamos poder agregar valor ao SUS e fornecer acesso ao ELX/TEZ/IVA para pacientes brasileiros elegíveis.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fibrose cística é uma doença genética rara causada por mutações nos genes CFTR (187). O caráter crônico, progressivo e multissistêmico da FC leva à morte prematura e impacta fortemente a vida das pessoas com FC e de suas famílias.

A disfunção do gene CFTR causa danos progressivos a múltiplos órgãos, começando desde a gestação e progredindo durante a primeira infância (188, 189). Os pacientes com FC desenvolvem comprometimento da função pulmonar, recorrente infecção/inflamação pulmonar, disfunção pancreática e disfunções gastrointestinais ao longo de toda vida, com sintomas progressivos que limitam a sua qualidade de vida (190, 191).

A consequência mais impactante, no entanto, é a doença pulmonar progressiva, reconhecida como a principal causa de morbidade e mortalidade em pessoas com FC (192). Indivíduos com FC experimentam um declínio gradual da função pulmonar ao longo da primeira infância, com a taxa de declínio acelerando acentuadamente durante a adolescência e início da idade adulta (205). A função pulmonar em pacientes com FC diminui a uma taxa anual de aproximadamente 1 a 3 pontos, com cada declínio de 1 ponto na função pulmonar (medido pelo ppVEF₁) correspondendo a um aumento no risco de mortalidade de 4% em 5 anos, destacando a importância de manter o nível da função pulmonar o mais alto possível (11, 193-196). Notavelmente, as exacerbações pulmonares em crianças também estão associadas à piora da função pulmonar posteriormente, ao longo da vida do paciente (197).

Apesar dos benefícios substanciais que o IVA trouxe para pacientes com FC com mutações F/gating no Brasil, outros pacientes continuam apresentando sinais e sintomas de FC, bem como um declínio progressivo da função pulmonar.

A aprovação do ELX/TEZ/IVA foi um passo importante para melhorar a perspectiva de tratamento do paciente com FC. Como trata qualquer paciente de FC com 6 anos ou mais com pelo menos uma mutação F508del, ele estende suas possibilidades de benefício clínico para quase 67% de todos os pacientes que apresentam este perfil genético (85, 88, 198).

Realizamos uma revisão sistemática da literatura para capturar a eficácia, segurança e efetividade da associação de ELX/TEZ/IVA em pacientes de FC com 6 anos ou mais e pelo menos uma mutação F508del e, como resultado, o tratamento com ELX/TEZ/IVA foi geralmente eficaz, seguro e bem tolerado em todos os estudos de Fase 3/3b, quando comparado a terapia padrão ou com comparador ativo.

Dados do mundo real também suportam os benefícios observados em ensaios clínicos, com melhorias observadas na função pulmonar, na qualidade de vida, no estado nutricional e na segurança. Demonstrou-se também uma redução importante de uso de recursos, como por exemplo redução ou eliminação de necessidade de transplante de pulmão.

Outros dados de mundo real de longo prazo também confirmam a manutenção dos benefícios identificados nos estudos clínicos ao longo do tempo. Em uma análise intermediária do tratamento com ELX/TEZ/IVA em um estudo de 5 anos em andamento com mais de 16 mil pacientes do CFFPR nos EUA, após uma exposição de 9 meses ao tratamento foi observada uma redução de 77% no risco de exacerbações pulmonares, em conjunto com melhora pulmonar funcional e menor prevalência de culturas bacterianas. De forma semelhante aos achados relatados por Martin e colaboradores (2022), o risco de transplante de pulmão foi reduzido em 87%, acompanhado por uma redução de 74% no risco de morte com pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA, em comparação com a população histórica relativa do CFFPR dos EUA em 2019 (111).

Finalmente, no estudo de acompanhamento mais longo com pacientes com FC tratados com ELX/TEZ/IVA relatado até o momento, resultados preliminares de 144 semanas do estudo aberto de extensão 445-105 foram apresentados em 2022 na 36ª Conferência Anual de Fibrose Cística Norte-Americana. De acordo com os autores, ELX/TEZ/IVA continuou a ser seguro e bem tolerado (112).

Os resultados intermediários mostraram benefícios clínicos consistentes com os identificados anteriormente, promovendo melhorias clinicamente significativas em termos de função pulmonar, sintomas respiratórios, função CFTR e estado nutricional. Por último, mas não menos importante, a taxa média anualizada de alteração no ppVEF₁ indica que não há perda de função pulmonar em média nos genótipos F/MF e F/F durante o período de análise de 144 semanas, confirmando os benefícios a longo prazo em pacientes com FC tratados com ELX/TEZ/IVA (112).

Análises econômicas (análise de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário) foram desenvolvidas para entender os custos e os benefícios da inclusão de ELX/TEZ/IVA no SUS para o tratamento de pacientes com FC com 6 anos ou mais apresentando pelo menos uma mutação F508del CFTR.

Na análise de custo-efetividade observou-se que para os pacientes elegíveis, o tratamento com ELX/TEZ/IVA esteve associado a 19,7-31,6 de vida anos ganhos (sem taxa de desconto). Para a população geral ponderada, a RCEI foi de R\$ 771.132 por

AVAQ ganho e R\$ 912.013 por ano de vida ganho. Independentemente do genótipo, observou-se uma diminuição no custo das exacerbações pulmonares e transplantes de pulmão, variando de R\$ 12.228 a R\$ 19.529 e de R\$ 2.844 a R\$ 10.940, respectivamente. Esses resultados demonstram um ganho importante em termos de anos de vida ajustada pela qualidade para a população com FC.

Avaliando as curvas de sobrevida projetadas pelo modelo foi possível observar um aumento significativo na sobrevida ao tratar pacientes com FC com ELX/TEZ/IVA, independentemente do genótipo. Em relação à longevidade, os resultados foram semelhantes à curva de mortalidade ajustada do IBGE para indivíduos sem a doença. Isso significa que, com o ganho substancial de anos de vida e AVAQ possibilitado pelo ELX/TEZ/IVA de três décadas em termos absolutos (não descontados), os pacientes com FC poderiam viver tanto quanto uma pessoa saudável, na mesma idade, no Brasil.

Este benefício também foi observado em um pôster publicado na perspectiva do SUS (110). Em um modelo de simulação em nível de indivíduo, semelhante ao que foi desenvolvido para esta análise, foram estimados os benefícios clínicos ao longo da vida de ELX/TEZ/IVA em comparação com o tratamento padrão. Observou-se que quanto mais precoce o início do tratamento, melhor o benefício no desfecho de sobrevida. Os pacientes que iniciaram o tratamento entre 6 e 11 anos de idade atingiram uma sobrevida projetada mediana de 72,3 anos, e os que iniciaram aos 12 anos atingiram uma sobrevida projetada mediana de 67,8 anos. Comparativamente, nas mesmas faixas etárias, aqueles que começaram primeiro tiveram um benefício de 4 décadas na sobrevida e aqueles que começaram mais tarde tiveram uma sobrevida de 3 décadas, ambos alcançando uma expectativa de vida quase normal (110).

Outra observação importante é que a maioria dos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA passou a vida com doença leve, uma parcela com doença moderada e apenas uma pequena porcentagem (menos de 2% para todos os genótipos), passou a vida com doença grave. Isso contrasta significativamente com os pacientes em tratamento padrão, que apresentaram, pelo menos, um aumento de 10 vezes no tempo de vida com doença grave, variando de 13% a 30% do tempo gasto nessa categoria.

Na análise de cenários, observou-se que para o desconto de 5,0% nos custos e 1,5% nos desfechos de saúde, recomendados por diversas agências de ATS como descontos não diferenciais, o valor de tecnologias cujos benefícios são experimentados no longo prazo é subestimado (116, 117), as RCEI foram muito mais favoráveis do que as observadas no cenário base, relatando um investimento de R\$ 293.551 por AVAQ ganho, e R\$ 319.423 por ano de vida ganho para a população geral ponderada. Isso

também é evidenciado pelos resultados da análise de sensibilidade determinística, que mostra que as taxas de desconto para custos e desfechos em saúde são o primeiro e o terceiro parâmetro mais influente na análise econômica.

Por fim, na análise de impacto orçamentário, observou-se que o impacto ano a ano do tratamento com ELX/TEZ/IVA variou de R\$ 354 a R\$ 430 milhões, com impacto total acumulado de 5 anos estimado em R\$ 1,99 bilhão.

Em conclusão, a FC é uma doença rara grave, com redução significativa da sobrevida ajustada pela qualidade e com poucas alternativas terapêuticas disponíveis no SUS até o momento. O REBRAFC 2019 relata que a idade mediana no óbito é de 19,4 anos, o que traduz a gravidade desta condição bem como o impacto limitado das intervenções terapêuticas existentes. O tratamento com ELX/TEZ/IVA foi avaliado por vários estudos, tanto ensaios clínicos quanto em estudos de mundo real. O ELX/TEZ/IVA foi considerado seguro e bem tolerado em pacientes com 6 anos ou mais com pelo menos uma mutação F508del-CFTR, ao mesmo tempo em que oferece benefícios clínicos sem precedentes e melhorias em ppVEF₁, exacerbações pulmonares, pontuações CFQ-R RD, IMC, e níveis de cloreto no suor mantidos por aproximadamente 2 anos. A taxa média anualizada ppVEF₁ positiva e de longo prazo indica que não há perda da função pulmonar para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA, o que é inédito para qualquer modulador de CFTR.

Com base nos dados das análises econômicas e também de evidências publicadas a esse respeito, foi demonstrado que quanto mais cedo o tratamento com ELX/TEZ/IVA for iniciado, melhor será o resultado para o paciente, o que se traduz em melhoria na função pulmonar, menos sintomas limitantes da vida, melhor estado nutricional e melhor qualidade de vida do paciente. Por sua vez, isso se correlaciona com uma diminuição nas hospitalizações, carga de tratamento e exacerbações pulmonares, uma redução significativa na necessidade de transplante de pulmão, mesmo para pacientes com FC com doença pulmonar avançada e, mais importante, um aumento na sobrevida, promovendo uma longevidade próxima aos indivíduos sem a doença, com mais de 3 décadas de anos de vida ganhos (não descontados), reportados pela modelagem de sobrevida, resultado nunca antes presenciado para a linha de cuidado da FC.

O tratamento com ELX/TEZ/IVA estende a possibilidade de oferta de moduladores de CFTR a um leque maior de pacientes, cujas necessidades ainda se mantêm e que não estão atualmente cobertas pelo IVA, sendo também recomendado pelas mais recentes diretrizes clínicas nacionais e internacionais. A Vertex está



empenhada em oferecer uma proposta para gerar acesso aos pacientes brasileiros e vem discutindo com a área de Monitoramento do Horizonte Tecnológico do DGITS desde março de 2022, na tentativa de encontrar uma forma de fornecer o acesso a pacientes que podem ser beneficiados por um medicamento que já é reembolsado por diversas Agências de ATS no mundo, agregando seu valor ao sistema de saúde com cobertura universal como o SUS.

9. REFERÊNCIAS

1. Athanzio Rodrigo Abensur, Silva Filho Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da, Vergara Alberto Andrade, Ribeiro Antônio Fernando, Riedi Carlos Antônio, Procianoy Elenara da Fonseca Andrade, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017;43:219-45.
2. Verkman A S, Song Yuanlin, Thiagarajah Jay R. Role of airway surface liquid and submucosal glands in cystic fibrosis lung disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284:C2-15.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. 2021.
4. Firmida Mônica Cássia, Marques Bruna Leite, Costa Cláudia Henrique. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*2011. p. 46-58.
5. Acosta Nicole, Waddell Barbara, Heirali Alya, Somayaji Ranjani, Surette Michael G., Workentine Matthew L., et al. Cystic Fibrosis Patients Infected With Epidemic *Pseudomonas aeruginosa* Strains Have Unique Microbial Communities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10.
6. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study., (2017).
7. Veit G, Avramescu R G, Chiang A N, Houck S A, Cai Z, Peters K W, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016;27:424-33.
8. . !!! INVALID CITATION !!! (8-10).
9. De Boeck K, Amaral M D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:662-74.
10. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109:893-9.
11. Liou T G, Adler F R, Fitzsimmons S C, Cahill B C, Hibbs J R, Marshall B C. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*. 2001;153:345-52.
12. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) - Relatório anual de 2019.
13. Gee L, Abbott J, Conway S P, Etherington C, Webb A K. Quality of life in cystic fibrosis: the impact of gender, general health perceptions and disease severity. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2003;2:206-13.
14. Britto Maria T, Kotagal Uma R, Hornung Richard W, Atherton Harry D, Tsevat Joel, Wilmott Robert W. Impact of Recent Pulmonary Exacerbations on Quality of Life in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2002;121:64-72.
15. Staab D, Wenninger K, Gebert N, Rupprath K, Bisson S, Trettin M, et al. Quality of life in patients with cystic fibrosis and their parents: what is important besides disease severity? *Thorax*. 1998;53:727 LP - 31.
16. Solem Caitlyn T, Vera-Llonch Montserrat, Liu Sizhu, Botteman Marc, Castiglione Brenda. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health and quality of life outcomes*. 2016;14:63.
17. Ouyang Lijing, Grosse Scott D, Amendah Djesika D, Schechter Michael S. Healthcare expenditures for privately insured people with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2009;44:989-96.

18. Huot Laure, Durieu Isabelle, Bourdy Stéphanie, Ganne Christell, Bellon Gabriel, Colin Cyrille, et al. Evolution of costs of care for cystic fibrosis patients after clinical guidelines implementation in a French network. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7:403-8.
19. Colombo Carla, Daccò Valeria, Alicandro Gianfranco, Loi Silvana, Mazzi Silvio, Lucioni Carlo, et al. Cost of cystic fibrosis: analysis of treatment costs in a specialized center in northern Italy. *Advances in therapy*. 2013;30:165-75.
20. Saúde Brasil. Ministério da. Programa Nacional da Triagem Neonatal.
21. Ratjen F, Bell S C, Rowe S M, Goss C H, Quittner A L, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010.
22. Brown S D, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Jaapa*. 2017;30:23-7.
23. Stanford G E, Dave K, Simmonds N J. Pulmonary Exacerbations in Adults With Cystic Fibrosis: A Grown-up Issue in a Changing Cystic Fibrosis Landscape. *Chest*. 2020/09/24 ed2021. p. 93-102.
24. Elborn J S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388:2519-31.
25. Kianifar Hamid-Reza, Bakhshodeh Banafsheh, Hebrani Paria, Behdani Fatemeh. Quality of life in cystic fibrosis children. *Iranian journal of pediatrics: Tehran University of Medical Sciences*; 2013. p. 149-53.
26. Vandeleur M, Walter L M, Armstrong D S, Robinson P, Nixon G M, Horne R S C. Quality of life and mood in children with cystic fibrosis: Associations with sleep quality. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2017/12/27 ed2018. p. 811-20.
27. Vandekerckhove K, Keyzer M, Cornette J, Coomans I, Pyl F, De Baets F, et al. Exercise performance and quality of life in children with cystic fibrosis and mildly impaired lung function: relation with antibiotic treatments and hospitalization. *Eur J Pediatr*. 2017/10/02 ed2017. p. 1689-96.
28. Mulette P, Ravoninjatovo B, Guguen C, Barbe C, Ancel J, Dury S, et al. Insomnia in adults with cystic fibrosis: strong association with anxiety/depression and impaired quality of life. *BMC Pulm Med*2021. p. 108.
29. Denford S, Cox N S, Mackintosh K A, McNarry M A, O'Halloran P, Holland A E, et al. Physical activity for cystic fibrosis: perceptions of people with cystic fibrosis, parents and healthcare professionals. *ERJ Open Res*2020.
30. Hurley N, Moyna N M, Kehoe B, McCaffrey N, Redmond K, Hardcastle S J. Factors influencing physical activity in adults with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2021/04/04 ed2021. p. 113.
31. Cohen M A, Ribeiro M Â, Ribeiro A F, Ribeiro J D, Morcillo A M. Quality of life assessment in patients with cystic fibrosis by means of the Cystic Fibrosis Questionnaire. *J Bras Pneumol*. 2011/05/04 ed2011. p. 184-92.
32. Alves S P, Bueno D. O perfil dos cuidadores de pacientes pediátricos com fibrose cística. *Ciênc saúde colet*2018. p. 1451-7.
33. Frey S, Stargardt T, Schneider U, Schreyögg J. The Economic Burden of Cystic Fibrosis in Germany from a Payer Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2019/04/06 ed2019. p. 1029-39.
34. Chevreul K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015/01/27 ed2015. p. 384-91.
35. Pinto M, Madureira A, Barros L B de P, Nascimento M, da Costa A C, de Oliveira N V, et al. Cuidado complexo, custo elevado e perda de renda: o que não é

raro para as famílias de crianças e adolescentes com condições de saúde raras. Cad Saúde Pública 2019. p. e00180218.

36. Castellani C, Duff A J A, Bell S C, Heijerman H G M, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018/03/07 ed2018. p. 153-78.
37. Angelis A, Kanavos P, Lopez-Bastida J, Linertova R, Nicod E, Serrano-Aguilar P. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. BMC Health Serv Res. 2015/09/30 ed2015. p. 428.
38. Jamieson N, Fitzgerald D, Singh-Grewal D, Hanson C S, Craig J C, Tong A. Children's experiences of cystic fibrosis: a systematic review of qualitative studies. Pediatrics. 2014/05/21 ed2014. p. e1683-97.
39. ICER. Cystic Fibrosis: Public Comments. Available at: <https://icer-review.org/material/cystic-fibrosis-public-comments/>. 2018.
40. Hassan M, Bonafede M, Limone B, Hodgkins P, Sawicki G. The burden of cystic fibrosis in the Medicaid population. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR: Dove Medical Press; 2018. p. 423-31.
41. Flume P A, Suthoff E D, Kosinski M, Marigowda G, Quittner A L. Measuring recovery in health-related quality of life during and after pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2018/12/28 ed2019. p. 737-42.
42. D'Auria Jennifer P, Christian Becky J, Henderson Zabrina G, Haynes Beth. The company they keep: The influence of peer relationships on adjustment to cystic fibrosis during adolescence. Journal of Pediatric Nursing 2000. p. 175-82.
43. NICE. Lumacaftor and ivacaftor combination therapy for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation [ID786]. Single Technology Appraisal. Issue Date: February 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398/documents/committee-papers>. 2016.
44. Cordeiro S M, Jesus M C P, Tavares R E, Oliveira D M, Merighi M A B. Experience of adults with cystic fibrosis: a perspective based on social phenomenology. Rev Bras Enferm. 2018/12/06 ed2018. p. 2891-8.
45. CFT. United Kingdom Cystic Fibrosis Trust (CFT). Nutritional Management of Cystic Fibrosis. September 2016. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. 2016.
46. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. Nutr Clin Pract. 2013/10/31 ed2013. p. 676-83.
47. CFT. United Kingdom Cystic Fibrosis Trust (CFT). Nutrition: a guide for adults with cystic fibrosis. Accessed on: November 29 2019. . 2010.
48. O'Sullivan Brian P, Freedman Steven D. Cystic fibrosis. Lancet 2009. p. 1891-904.
49. ICER. ICER CF Draft Scope Public Comments 102919. 2020.
50. Balasa Gabriella, Chaudary Nauman. The Lung Life of a Cystic Fibrosis Patient: A Patient and Physician Perspective. Pulmonary Therapy 2020.
51. Sawicki Gregory S, Sellers Deborah E, Robinson Walter M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2008/10/26 ed2009. p. 91-6.
52. Sawicki Gregory S, Tiddens Harm. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: Challenges and Opportunities. Pediatric Pulmonology: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. 523-33.

53. CADTH. Common Drug Review Report for Orkambi. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0471_Orkambi_CL_Report.pdf. 2016.
54. Quittner A L, Abbott J, Georgiopoulos A M, Goldbeck L, Smith B, Hempstead S E, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2015/10/11 ed2016. p. 26-34.
55. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. American journal of epidemiology. 1996/05/15 ed1996. p. 1007-17.
56. Szczesniak Rhonda, Heltshe Sonya L, Stanojevic Sanja, Mayer-Hamblett Nicole. Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. Journal of Cystic Fibrosis: Elsevier; 2017. p. 318-26.
57. West Natalie E, Flume Patrick A. Unmet needs in cystic fibrosis: the next steps in improving outcomes. Expert review of respiratory medicine2018. p. 585-93.
58. Rubin Bruce K. Unmet needs in cystic fibrosis. Expert opinion on biological therapy. England2018. p. 49-52.
59. Jaques Ryan, Shakeel Arslan, Hoyle Cameron. Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis. Multidisciplinary respiratory medicine. 2020;15:690.
60. Radtke Thomas, Nevitt Sarah J, Hebestreit Helge, Kriemler Susi. Physical exercise training for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;11:CD002768.
61. Athanazio Rodrigo Abensur, Silva Filho Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da, Vergara Alberto Andrade, Ribeiro Antônio Fernando, Riedi Carlos Antônio, Procianoy Elenara da Fonseca Andrade, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. Jornal Brasileiro de Pneumologia2017. p. 219-45.
62. Ramsay K A, Sandhu H, Geake J B, Ballard E, O'Rourke P, Wainwright C E, et al. The changing prevalence of pulmonary infection in adults with cystic fibrosis: A longitudinal analysis. J Cyst Fibros. 2016/08/16 ed2017. p. 70-7.
63. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. Acta Paediatr. 2020/01/04 ed2020. p. 893-9.
64. Edmondson Claire, Davies Jane C. Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease: latest evidence and clinical implications. Therapeutic advances in chronic disease. 05/01 ed: SAGE Publications; 2016. p. 170-83.
65. Jaques Ryan, Shakeel Arslan, Hoyle Cameron. Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis. Multidisciplinary respiratory medicine: PAGEPress Publications, Pavia, Italy; 2020. p. 690.
66. Ridley Kaden, Condren Michelle. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG: Pediatric Pharmacy Advocacy Group; 2020. p. 192-7.
67. Food & Drug Administration (FDA). TRIKAFTA. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212273s002lbl.pdf.
68. Cuevas-Ocaña Sara, Laselva Onofrio, Avolio Julie, Nenna Raffaella. The era of CFTR modulators: improvements made and remaining challenges. Breathe. 2020;16(2):200016.
69. (ANVISA) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. TRIKAFTA (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Bula para profissionais de saúde. 2022.

70. Southern Kevin W., Castellani Carlo, Lammertyn Elise, Smyth Alan, VanDevanter Donald, van Koningsbruggen-Rietschel Silke, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022.
71. Moran Fidelma, Bradley Judy M, Piper Amanda J. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;CD002769.
72. Archangelidi Olga, Carr Siobhán B, Simmonds Nicholas J, Bilton Diana, Banya Winston, Cullinan Paul. Non-invasive ventilation and clinical outcomes in cystic fibrosis: Findings from the UK CF registry. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2019;18:665-70.
73. Rafeeq M M, Murad H A S. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 2017;15:84.
74. Mogayzel Jr Peter J, Naureckas Edward T, Robinson Karen A, Mueller Gary, Hadjiliadis Denis, Hoag Jeffrey B, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:680-9.
75. Ren Clement L, Morgan Rebecca L, Oermann Christopher, Resnick Helaine E, Brady Cynthia, Campbell Annette, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:271-80.
76. Canada Cystic Fibrosis. Canadian Clinical Consensus Guideline for Initiation, Monitoring and Discontinuation of CFTR Modulator Therapies for Patients with Cystic Fibrosis. 2021.
77. Tisiologia Sociedade Brasileira de Pneumologia e. Posicionamento dos Departamentos de Pneumopediatria e de Fibrose Cística da SBPT a respeito do medicamento Trikafta (associação de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor). 2022.
78. Dagenais Renée V. E., Su Victoria C., Quon Bradley S. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;10(1):23-.
79. Bowen M. Alemayehu M. Battle E. Brown A. W. Promising results with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor use in cystic fibrosis patients with advanced lung disease: Beyond the clinical trial inclusion criteria. 2020.
80. Rotolo Shannon M., Duehlmeier Stephanie, Slack Sarah M., Jacobs Hollyann R., Heckman Brian. Testicular pain following initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in males with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19(5):e39-e41.
81. Safirstein Julie, Grant Jonathan J., Clausen Emily, Savant Deepika, Dezube Rebecca, Hong Gina. Biliary disease and cholecystectomy after initiation of elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(3):506-10.
82. Tindell William, Su Amanda, Oros Sarah M., Rayapati Abner O., Rakesh Gopalkumar. Trikafta and Psychopathology in Cystic Fibrosis: A Case Report. *Psychosomatics*. 2020;61(6):735-8.
83. Gramegna Andrea, Contarini Martina, Aliberti Stefano, Casciaro Rosaria, Blasi Francesco, Castellani Carlo. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5882-.
84. Keating Dominic, Marigowda Gautham, Burr Lucy, Daines Cori, Mall Marcus A., McKone Edward F., et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(17):1612-20.

85. Middleton Peter G., Mall Marcus A., Dřevínek Pavel, Lands Larry C., McKone Edward F., Polineni Deepika, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(19):1809-19.
86. Wang Yizi, Ma Bin, Li Wenya, Li Peiwen. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
87. Davies Jane C., Moskowitz Samuel M., Brown Cynthia, Horsley Alexander, Mall Marcus A., McKone Edward F., et al. VX-659–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(17):1599-611.
88. Heijerman H. G. M., McKone E. F., Downey D. G., Van Braeckel E., Rowe S. M., Tullis E., et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-8.
89. Sutharsan Sivagurunathan, McKone Edward F., Downey Damian G., Duckers Jamie, MacGregor Gordon, Tullis Elizabeth, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(3):267-77.
90. Barry Peter J., Mall Marcus A., Álvarez Antonio, Colombo Carla, de Winter-de Groot Karin M., Fajac Isabelle, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del – Gating and –Residual Function Genotypes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(9):815-25.
91. Griesse Matthias, Costa Stefano, Linnemann Rachel W., Mall Marcus A., McKone Edward F., Polineni Deepika, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(3):381-5.
92. Zemanick Edith T., Taylor-Cousar Jennifer L., Davies Jane, Gibson Ronald L., Mall Marcus A., McKone Edward F., et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(12):1522-32.
93. Mall Marcus A., Brugha Rossa, Gartner Silvia, Legg Julian, Moeller Alexander, Mondejar-Lopez Pedro, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3B, Randomized, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022.
94. Djavid Amir Reza, Thompson Alison E., Irace Alexandria L., Gusman Elen, Altman Kimberly, DiMango Emily A., et al. Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(11):1924-7.
95. Burgel Pierre-Régis, Durieu Isabelle, Chiron Raphaël, Ramel Sophie, Danner-Boucher Isabelle, Prevotat Anne, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;204(1):64-73.
96. DiMango Emily, Spielman Daniel B., Overdevest Jonathan, Keating Claire, Francis Sarah Fracasso, Dansky David, et al. Effect of highly effective modulator

therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2021;11(1):75-8.

97. Douglas Jennifer E., Civantos Alyssa M., Locke Tran B., Sweis Auddie M., Hadjiliadis Denis, Hong Gina, et al. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2021;11(2):201-3.

98. Carnovale Vincenzo, Iacotucci Paola, Terlizzi Vito, Colangelo Carmela, Medio Pietro, Ferrillo Lorenza, et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respiratory Medicine*. 2021;189:106646-.

99. Petersen Max C., Begnel Lauren, Wallendorf Michael, Litvin Marina. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(2):265-71.

100. Scully Kevin J., Marchetti Peter, Sawicki Gregory S., Uluer Ahmet, Cernadas Manuela, Cagnina Rebecca E., et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(2):258-63.

101. Regard Lucile, Martin Clémence, Burnet Espérie, Da Silva Jennifer, Burgel Pierre-Régis. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells*. 2022;11(11):1769-.

102. Carnovale Vincenzo, Iacotucci Paola, Terlizzi Vito, Colangelo Carmela, Ferrillo Lorenza, Pepe Angela, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):1021-.

103. Miller Aaron C., Harris Logan M., Cavanaugh Joseph E., Abou Alaiwa Mahmoud, Stoltz David A., Hornick Douglas B., et al. The Rapid Reduction of Infection-Related Visits and Antibiotic Use Among People With Cystic Fibrosis After Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(7):1115-22.

104. Walter Eric, Bass Jennifer L. The Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Hospitalizations and Intravenous Antibiotic Use. *The Permanente Journal*. 2022;26(1):73-9.

105. Keogh Ruth H., Cosgriff Rebecca, Andrinopoulou Eleni-Rosalina, Brownlee Keith G., Carr Siobhán B., Diaz-Ordaz Karla, et al. Projecting the impact of triple CFTR modulator therapy on intravenous antibiotic requirements in cystic fibrosis using patient registry data combined with treatment effects from randomised trials. *Thorax*. 2022;77(9):873-81.

106. Martin C., Burnet E., Ronayette-Preira A., de Carli P., Martin J., Delmas L., et al. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res*. 2021;80:100829-.

107. Castellanos Carlos X., Osterbauer Beth, Hasday Steven, Keens Thomas G., Koempel Jeffrey, Ference Elisabeth H. Improvement in sinonasal quality-of-life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2022.

108. Korten Insa, Kieninger Elisabeth, Krueger Linn, Bullo Marina, Flück Christa E., Latzin Philipp, et al. Short-Term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination on Glucose Tolerance in Young People With Cystic Fibrosis—An Observational Pilot Study. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10.

109. Nichols David P., Paynter Alex C., Heltshe Sonya L., Donaldson Scott H., Frederick Carla A., Freedman Steven D., et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;205(5):529-39.

110. Gabriel Pedra Conor Daly, Leonardo Pinto, Andrea Lopez, Gabriela Vega-Hernandez, Jaime Rubin. Modeled Survival of People with Cystic Fibrosis Aged 6 years Heterozygous for the F508del Mutation with a Minimal Function Mutation in Brazil Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor. ISPOR 2022 Annual Conference Washington, DC. 2022.
111. Julie Bower Neil Ahluwalia, Gurvaneet Sahota, Fengjuan Xuan, Yingmei Xi, Anna Chin, Tanya Weinstock, Josh Ostrenga, Alexander Elbert. Real-world safety and efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim Results of a long-term registry-based study. 45th Annual European Cystic Fibrosis Conference. 2022.
112. Matthias Griesel Elizabeth Tullis, Mark Chilvers, Benedetta Fabrizi, Raska Jain, et al. Long-term safety and efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del Allele: 144-week interim results from an open-label extension study. 36th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. 2022.
113. Brasil. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014.
114. Paulden Mike, O'Mahony James F., McCabe Christopher. Discounting the Recommendations of the Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Pharmacoeconomics: Springer International Publishing; 2017. p. 5-13.
115. Rubin Jaime L., Lopez Andrea, Booth Jason, Gunther Penilla, Jena Anupam B. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. Journal of Medical Economics. 2022;25(1):783-91.
116. Zorginstituut Nederland. 2016. "Guideline for Economic Evaluations in Healthcare."
117. HM Treasury UK. 2018. "The Green Book: Appraisal and Evaluation in Central Government - GOV.UK."
118. Volkova N., Moy K., Evans J., Campbell D., Tian S., Simard C., et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. J Cyst Fibros. 2020;19(1):68-79.
119. McGarry L., Lopez A., Chandler C., Pelligrini C., Alkhateeb Z., Rubin J., et al., editors. Validation of modeled 5-year survival outcomes among patients with cystic fibrosis treated with the CF transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using US CF Foundation Patient Registry data. International Society of Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR); 2020 May 16-20; Orlando, Florida.
120. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) - Relatório anual de 2016.
121. Ishak K. Jack, Kreif Noemi, Benedict Agnes, Muszbek Noemi. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics 2013. p. 663-75.
122. Tierney Jayne F, Stewart Lesley A, Ghera Davina, Burdett Sarah, Sydes Matthew R. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. Trials 2007. p. 16.
123. (IBGE) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade - 2020. 2020.
124. Fleurence Rachael L, Hollenbeck Christopher S. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25:3-6.

125. Kaplan E L, Meier Paul. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association: [American Statistical Association, Taylor & Francis, Ltd.]; 1958. p. 457-81.
126. Vertex. A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). Clinical Study Report (Study VX19-445-116; version 1.0). 2021.
127. Taylor-Cousar J. L., Munck A., McKone E. F., van der Ent C. K., Moeller A., Simard C., et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. The New England journal of medicine. 2017;377(21):2013-23.
128. Wainwright C. E., Elborn J. S., Ramsey B. W., Marigowda G., Huang X., Cipolli M., et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. The New England journal of medicine. 2015;373(3):220-31.
129. Davies J. C., Sermet-Gaudelus I., Naehrlich L., Harris R. S., Campbell D., Ahluwalia N., et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. J Cyst Fibros. 2021;20(1):68-77.
130. Zemanick E. T., Taylor-Cousar J. L., Davies J., Gibson R. L., Mall M. A., McKone E. F., et al. A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. American journal of respiratory and critical care medicine. 2021.
131. Milla C. E., Ratjen F., Marigowda G., Liu F., Waltz D., Rosenfeld M., et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(7):912-20.
132. Ratjen F., Hug C., Marigowda G., Tian S., Huang X., Stanojevic S., et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Respiratory medicine. 2017;5(7):557-67.
133. Ramsey B. W., Davies J., McElvaney N. G., Tullis E., Bell S. C., Drevinek P., et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. The New England journal of medicine. 2011;365(18):1663-72.
134. Davies J. C., Wainwright C. E., Canny G. J., Chilvers M. A., Howenstine M. S., Munck A., et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187(11):1219-25.
135. De Boeck K., Munck A., Walker S., Faro A., Hiatt P., Gilmartin G., et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. J Cyst Fibros. 2014;13(6):674-80.
136. Moss R. B., Flume P. A., Elborn J. S., Cooke J., Rowe S. M., McColley S. A., et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2015;3(7):524-33.
137. Sawicki G. S., McKone E. F., Millar S. J., Pasta D. J., Konstan M. W., Lubarsky B., et al. Patients with Cystic Fibrosis and a G551D or Homozygous F508del Mutation: Similar Lung Function Decline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(12):1673-6.

138. McKone E. F., Emerson S. S., Edwards K. L., Aitken M. L. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
139. Rowe S. M., Daines C., Ringshausen F. C., Kerem E., Wilson J., Tullis E., et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2017;377(21):2024-35.
140. Walker S., Flume P., McNamara J., Solomon M., Chilvers M., Chmiel J., et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(5):708-13.
141. Vertex. Study 106 indirect treatment comparison in F/F patients aged 6-11 years. 2021.
142. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 7071. 2020.
143. Sutharsan S., Van Braeckel E., Duckers J., MacGregor G., Tullis E., Wainwright C., et al., editors. 24-week efficacy and safety of ELX/TEZ/IVA in people with CF homozygous for F508del-CFTR: A phase 3b randomized controlled study. *Digital Deutsche Mukoviszidose Tagung (DMT)*; 2020 November 18-21, 2020.
144. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 7153. 2020.
145. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 7152. 2020.
146. Sawicki Gregory S, Konstan Michael, McKone Edward, Moss Richard B, Johnson Charles, Lubarsky Barry, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. B108 CYSTIC FIBROSIS, PRIMARY CILIARY DYSKINESIA, AND ILD: American Thoracic Society; 2017. p. A4847-A.
147. Sawicki G. S., Konstan M. W., McKone E. F., Moss R. B., Lubarsky B., Suthoff E. D., et al., editors. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. *American Thoracic Society International Conference 2017 May 19-24, 2017*; Washington, DC.
148. Harun S. N., Wainwright C., Klein K., Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2016;20:55-66.
149. Leung G. J., Cho T. J., Kovesi T., Hamid J. S., Radhakrishnan D. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros*. 2019.
150. Sawicki G. S., McKone E. F., Pasta D. J., Millar S. J., Wagener J. S., Johnson C. A., et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(7):836-42.
151. Vertex. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. Protocol VX17-445-105 Week 96 Interim Clinical Study Report (version 1.0). 2021 August 30, 2021.
152. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF-11156. 2021.
153. Goss C. H., Burns J. L. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
154. Whiting P., Al M., Burgers L., Westwood M., Ryder S., Hoogendoorn M., et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*. 2014;18(18):1-106.
155. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 11003. 2021.

156. Middleton P. G., Mall M. A., Drevinek P., Lands L. C., McKone E. F., Polineni D., et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England journal of medicine*. 2019;381(19):1809-19.
157. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 4977. 2020.
158. Vertex. Clinical Study Report: Protocol VX08-770-103. 2012.
159. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 9259. 2021.
160. Adler A I, Shine B S, Chamnan P, Haworth C S, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care* 2008. p. 1789-94.
161. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF-9299. 2021.
162. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF-4936. 2020.
163. McKone E. F., Borowitz D., Drevinek P., Griesse M., Konstan M. W., Wainwright C., et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(11):902-10.
164. Suthoff E. D., Bonafede M., Limone B., O'Callaghan L., Sawicki G. S., Wagener J. S. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *Journal of medical economics*. 2016;19(9):845-51.
165. Vertex. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. Clinical Study Report (Study VX18-445-109; version 1.0). October 16, 2020.; 2020.
166. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 581. Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. 2020.
167. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 579. Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508de. 2020.
168. Trust Cystic Fibrosis. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2019. 2020. p. 88.
169. Khush K. K., Cherikh W. S., Chambers D. C., Harhay M. O., Hayes D., Jr., Hsich E., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-66.
170. Feng L. B., Grosse S. D., Green R. F., Fink A. K., Sawicki G. S. Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(5):773-9.
171. Hassan M., Bonafede M., Limone B., Hodgkins P., Suthoff E. D., Sawicki G. S. Reduction in pulmonary exacerbations (PEX) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15.
172. Solem C.T., Vera-Llonch M., Liu S., Botteman M., Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;14(1):63.
173. Solem C. T., Vera-Llonch M., Liu S., Botteman M., Lin F. J., Castiglione B. Impact of Pulmonary Exacerbations On Eq-5d Measures In Patients With Cystic Fibrosis. *Value Health*. 2014;17(7):A535.
174. McGarry L., Lopez A., Booth J., Yuan J., Morlando Geiger J., Lou Y., et al., editors. Application of the CFQ-R-8D to estimate utility benefit of

elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in people with cystic fibrosis (CF). ISPOR Europe; 2020 November 16-19, 2020.

175. Taylor-Cousar J. L., Mall M. A., Ramsey B. W., McKone E. F., Tullis E., Marigowda G., et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019;5(2).
176. Anyanwu A. C., McGuire A., Rogers C. A., Murday A. J. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax.* 2001;56(3):218-22.
177. Saúde BRASIL. Ministério da. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1st ed. Brasília - DF; 2014. 76 p.
178. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 728. Tezacaftor-ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais com mutação F508del do gene CFTR em homozigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T. 2022.
179. (NICE) National Institute for Health and Care Excellence. Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661]. 2020.
180. (NICE) National Institute for Health and Care Excellence. Data collection agreement. 2022.
181. (CADTH) Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. CADTH Reimbursement Review: Elexacaftor-Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta). 2022.
182. (PBAC) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 7.01 ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR Elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg film-coated tablets co-packaged with ivacaftor 150 mg film-coated tablets, TRIKAFTATM, Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd. 2021.
183. (HAS) Haute Autorité de Santé. KAFTRIO (élexacaftor/ ivacaftor/ tezacaftor) - Mucoviscidose. 2022.
184. (AIFA) Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci innovativi. 2022.
185. Eversana. Vertex's Kaftrio Plus Kalydeco Offers Considerable Added Benefit, Finds G-BA. 2021.
186. (G-BA) Gemeinsame Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 6 bis ≤ 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2022.
187. Dechecchi M. C., Tamanini A., Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):334.
188. Ratjen F., Tullis E. Cystic fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine.* 3rd ed. Philadelphia: Mosby Inc; 2008.
189. Sly P. D., Brennan S., Gangell C., de Klerk N., Murray C., Mott L., et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.
190. O'Sullivan Brian P, Freedman Steven D. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
191. Cutting G. R. Causes of Variation in the Cystic Fibrosis Phenotype. *Annales Nestlé (English ed).* 2006;64(3):111-7.
192. Castellani C., Assael B. M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(1):129-40.

193. Castellani C, Duff A J A, Bell S C, Heijerman H G M, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17:153-78.
194. Keating C., Poor A. D., Liu X., Chiuzan C., Backenroth D., Zhang Y., et al. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. J Cyst Fibros. 2017;16(1):78-84.
195. Konstan Michael W., Morgan Wayne J., Butler Steven M., Pasta David J., Craib Marcia L., Silva Stefanie J., et al. Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. The Journal of Pediatrics. 2007;151(2):134-9.e1.
196. Konstan Michael W., Wagener Jeffrey S., Vandevanter Donald R., Pasta David J., Yegin Ashley, Rasouliyan Lawrence, et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012;11(5):405-11.
197. Sanders Don B., Goss Christopher Hooper. Pulmonary exacerbations as indicators of progression of lung disease in young children with CF. Thorax. 2013;68(7):608.
198. Zemanick E. T., Accurso F. J. Entering the era of highly effective CFTR modulator therapy. Lancet (London, England). 2019;394(10212):1886-8.

APÊNDICE I: Estudos excluídos na fase de leitura completa e motivos de exclusão

Autor	Título	Periódico	Ano	Motivo da exclusão
Pierre-Régis Burgel, et al.	Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2021	População errada
Nichols DP, et al.	Clinical effectiveness of elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor: The longitudinal promise study	Am J Respir Crit Care Med.	2020	Tipo de publicação
Tupayachi Ortiz, M. G., et al.	Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in adult hispanic patients	Pediatric Pulmonology	2020	População errada
Wright, E. et al.	Disease modulation by elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients with severe lung disease	Pediatric Pulmonology	2020	População errada

ANEXO I: Racional de ajuste por idade segundo REBRAFC 2019

A versão de 2019 do REBRAFC dispõe de uma tabela informando os percentuais de faixas etárias da população brasileira com FC no registro:

Tabela 47. População informada no REBRAFC 2019 por faixa etária.

Faixa etária	N	%
≤ 05 anos	927	28,69
> 05 e ≤ 10 anos	737	22,81
> 10 e ≤ 15 anos	498	15,41
> 15 e ≤ 20 anos	426	13,18
> 20 e ≤ 25 anos	252	7,8
> 25 e ≤ 30 anos	130	4,02
> 30 e ≤ 35 anos	88	2,72
> 35 e ≤ 40 anos	69	2,14
> 40 e ≤ 45 anos	43	1,33
> 45 e ≤ 50 anos	20	0,62
> 50 anos	41	1,27

Para o ajuste, considerou-se dividir cada idade dessa faixa em 10 partes. Por exemplo, “≥ 5 e < 6 anos” seria composto por uma progressão de 5,0 à 5,9, representando 1,0 nessa faixa (isto é, 0,0; 0,1; 0,2; 0,3... 0,9, correspondendo à 10 partes de 0,1). Assim, a faixa de “> 5 e ≤ 10 anos” seria composta por 5,1 à 10,0 pois “5,0” já foi considerado na faixa anterior de “≤ 05 anos”, logo, representando 5,0 nesta faixa. Desta forma, a faixa “6 ≤ 10” corresponderia dos valores de 6,0 até 10,0, sendo, nesta faixa, igual à 4,1/5,0, ou 82,00% da coorte.

Aplicando um índice de proporcionalidade, “> 05 e ≤ 10 anos” representa 22,81% da população total do REBRAFC 2019, logo “6 ≤ 10” corresponderia a 82,00% desse valor, totalizando 18,70% da população do registro.

Por fim, para calcular a faixa “6+”, calculamos a soma de “6 ≤ 10” até a população informada “> 50 anos”, que resulta em 67,19% da população REBRAFC 2019.

ANEXO II: BULA

TRIKAFTA®

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos de 100 mg de elexacftor/50 mg de tezacftor/75 mg de ivacftor co-embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacftor

Comprimidos revestidos de 50 mg de elexacftor/25 mg de tezacftor/37,5 mg de ivacftor co-embalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacftor

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

– IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRIKAFTA®

elexacftortezacftor ivacftor

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 100 mg de elexacftor/50 mg de tezacftor/75 mg de ivacftor co- embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacftor - Embalagem com 84 comprimidos (4 cartelas com 21 comprimidos cada).

Comprimidos revestidos de 50 mg de elexacftor/25 mg de tezacftor/37,5 mg de ivacftor co- embalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacftor - Embalagem com 84 comprimidos (4 cartelas com 21 comprimidos cada).

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

TRIKAFTA® (comprimido de 100 mg de elexacftor/50 mg de tezacftor/75 mg de ivacftor +comprimido de 150 mg de ivacftor)

Dose da manhã: cada comprimido revestido contém 100 mg de elexacftor, 50 mg de tezacftor e 75 mgde ivacftor.

Dose da noite: cada comprimido revestido contém 150 mg de ivacftor.

TRIKAFTA® (comprimido de 50 mg de elexacftor/25 mg de tezacftor/37,5 mg de ivacftor +comprimido de 75 mg de ivacftor)

Dose da manhã: cada comprimido revestido contém 50 mg de elexacftor, 25 mg de tezacftor e 37,5 mgde ivacftor.

Dose da noite: cada comprimido revestido contém 75 mg de ivacftor.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Excipientes:

Comprimido da dose da manhã: acetato e succinato de hipromelose, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hiprolose, hipromelose, laurilsulfato desódio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, talco.

Comprimido da dose da noite: acetato e succinato de hipromelose, álcool polivinílico, azul de indigotina¹³² laca de alumínio, celulose microcristalina, cera de carnaúba, croscarmellose sódica, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, goma laca, hidróxido de amônio, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, macrogol, óxido de ferro preto, propilenoglicol e talco.

– INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

TRIKAFTA® é indicado para o tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação *F508del* no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do TRIKAFTA® em pacientes com FC foi demonstrada em cinco estudos de Fase 3. Estes estudos envolveram pacientes FC com pelo menos uma mutação *F508del*. O benefício clínico significativo foi demonstrado em todos os estudos.

O estudo 445-102 foi um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em pacientes que tinham uma mutação *F508del* em um alelo e uma mutação no segundo alelo que resulta em nenhuma proteína CFTR ou uma proteína CFTR que não responde ao ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor (mutação de função mínima). Um total de 403 pacientes com 12 anos de idade ou mais (idade média de 26,2 anos) foram randomizados e receberam TRIKAFTA® ou placebo. Os pacientes apresentavam um percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF₁) na triagem entre 40-90%. OppVEF₁ médio no início do estudo era de 61,4% (variação: 32,3% a 97,1%).

O estudo 445-103 foi um estudo de 4 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por ativo em pacientes homozigotos para a mutação *F508del*. Um total de 107 pacientes com 12 anos de idade ou mais (idade média de 28,4 anos) receberam tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) durante um período de execução de 4 semanas com rótulo aberto e foram então randomizados e receberam TRIKAFTA® ou TEZ/IVA durante um período de tratamento duplo-cego de 4 semanas. Os pacientes tinham um ppVEF₁ na triagem entre 40-90%. O ppVEF₁ médio no início do estudo, após o período de execução de 4 semanas de administração de TEZ/IVA com rótulo aberto, foi de 60,9% (intervalo: 35,0%, 89,0%).

O estudo 445-104 foi um estudo de 8 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por ativo em pacientes heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação para abertura do canal (*gating* - G) de CFTR na superfície celular ou função residual (FR) no segundo alelo. Pacientes com 12 anos de idade ou

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

mais com ppVEF₁ entre 40-90% na triagem receberam ivacaftor (IVA) (para pacientes F/G) ou TEZ/IVA (para pacientes com F/FR) durante 4 semanas de rótulo aberto no período de execução no início do estudo. Pacientes com genótipo F/R117H receberam IVA durante o período de execução. Os pacientes foram então randomizados para o grupo de TRIKAFTA® ou permaneceram na terapia moduladora CFTR recebida durante o período de execução. A média de idade no início do estudo, após o período de execução, foi de 37,7 anos, o PPVEF₁ médio no início do estudo foi de 67,6% (intervalo: 29,7%, 113,5%).

O estudo 445-106 foi um estudo de 24 semanas de rótulo aberto em 66 pacientes com idade entre 6 e menos de 12 anos (idade média no início do estudo de 9,3 anos) que são homozigotos para a mutação *F508del* ou heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação de função mínima. Aos pacientes que pesavam <30 kg no início do estudo foram administrados 100 mg de ELX uma vez por dia (qd)/50 mg de TEZ qd/75 mg de IVA a cada 12 horas (q12h), e aos pacientes que pesavam ≥30 kg no início do estudo foram administrados 200 mg de ELX qd/100 mg de TEZ qd/150 mg de IVA q12h. Os pacientes foram triados de forma a terem ppVEF₁ ≥40% [ppVEF₁ médio no início do estudo de 88,8% (faixa: 39,0%, 127,1%)] e peso

≥ 15 kg.

Os pacientes desses estudos continuaram em suas terapias de cuidado padrão para FC (por exemplo, broncodilatadores, antibióticos inalados, alfadornase e solução fisiológica hipertônica), mas descontinuaram qualquer terapia moduladora CFTR anterior, exceto para medicamentos em estudo. Os pacientes tiveram um diagnóstico confirmado de FC e pelo menos uma mutação *F508del*.

Pacientes com histórico de infecção pulmonar com organismos associados a um declínio mais rápido no estado pulmonar, incluindo, mas não se limitando à *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, ou *Mycobacterium abscessus*, ou que fizeram um teste de função hepática anormal durante a triagem (ALT, AST, AP ou GGT ≥3 x LSN, ou bilirubina total ≥2 x LSN), foram excluídos. Os pacientes dos estudos 445-102 e 445-103 foram elegíveis seguir em um estudo de extensão de 96 semanas de rótulo aberto (445-105). Os pacientes dos estudos 445-104 e 445-106 foram elegíveis para seguir em um estudo de extensão de rótulo aberto.

Estudo 445-102

No Estudo 445-102, o desfecho primário verificado foi a alteração absoluta média do ppVEF₁ do início de estudo até a Semana 24. Quando comparado com o placebo, o tratamento com TRIKAFTA® resultou em melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ de 14,3 pontos percentuais (IC 95%: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (Tabela 1). A melhora média no ppVEF₁ foi rápida no início (Dia 15) e sustentada durante o período de tratamento de 24 semanas (Figura 1). Foram observadas melhorias no ppVEF₁ independentemente da idade, ppVEF₁ no início do estudo, sexo e região geográfica. Um total de 18 pacientes que receberam TRIKAFTA® tinham ppVEF₁ <40 no início do estudo. A segurança e a eficácia neste subgrupo foram comparáveis às observadas na população geral. Consulte a Tabela 1 para obter um resumo dos resultados nos desfechos primário e principais secundários.

Tabela 1: Análises de Eficácia Primária e Principais Secundárias, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-102)			
Análise	Estatística	Placebo N=203	TRIKAFTA® N=200
Primária			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo até a semana 24 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7, 15,8) <i>P</i> <0,0001 13,9 (0,6)
Principais Secundárias			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo na Semana 4 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0, 15,3) <i>P</i> <0,0001 13,5 (0,6)
Número de exacerbações pulmonares do início do estudo até a semana 24 [‡]	Número de eventos (taxa de eventos por ano ^{††})Taxa (IC 95%) Valor <i>P</i>	113 (0,98) NANA	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) <i>P</i> <0,0001
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo até a semana 24 (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4, -39,3) <i>P</i> <0,0001 -42,2 (0,9)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 24 (pontos)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5, 23,0) <i>P</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Alteração absoluta no IMC do início do estudo na Semana 24 (kg/m ²)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85, 1,23) <i>P</i> <0,0001 1,13 (0,07)
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo na Semana 4 (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0, -38,5) <i>P</i> <0,0001 -41,2 (1,0)

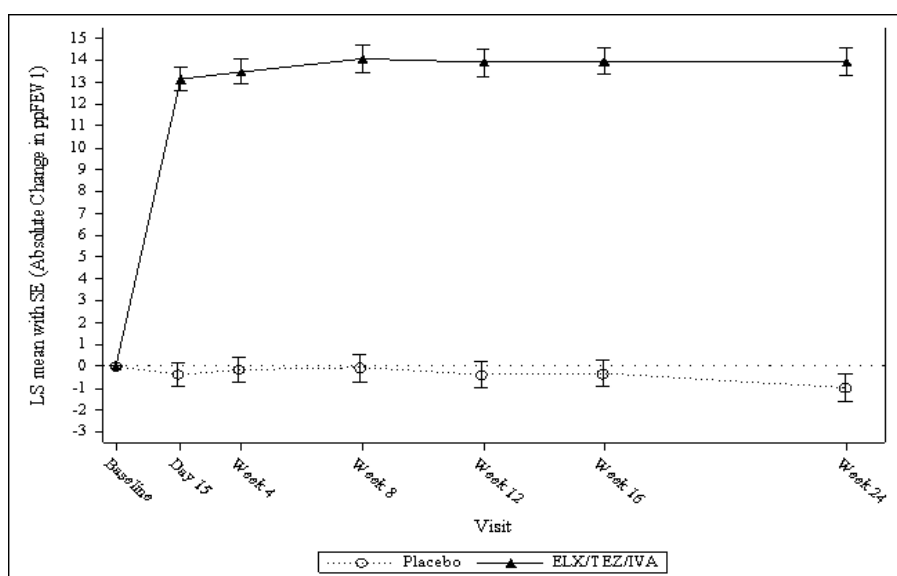
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo na Semana 4 (pontos)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) <i>P</i> <0,0001 18,1 (1,1)
---	---	--------------------	--

ppVEF₁: percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; IC: intervalo de confiança; SE: Erro padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado; IMC: índice de massa corporal.

‡ A exacerbação pulmonar foi definida como uma mudança na terapia com antibiótico (IV, inalada ou oral) como resultado de 4 ou mais de 12 sinais/sintomas sino-pulmonares pré-estabelecidos.

†† A taxa estimada de eventos por ano foi calculada com base em 48 semanas por ano.

Figura 1: Alteração absoluta desde o início do estudo em percentual previsto do VEF₁ em cada visitano estudo 445-102



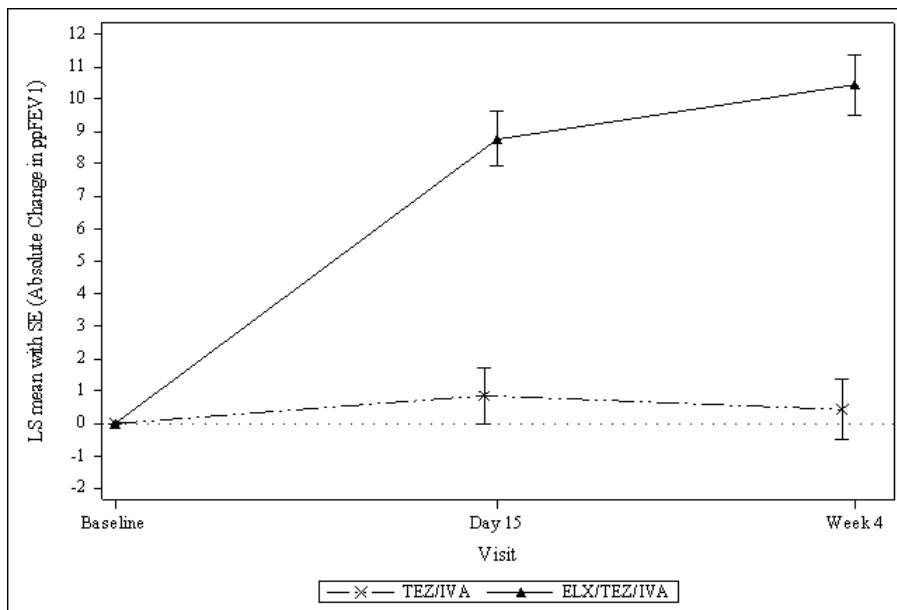
Estudo 445-103

No Estudo 445-103, o desfecho primário foi a alteração absoluta média do ppVEF₁ do início do estudo naSemana 4 do período de tratamento duplo-cego. Quando comparado com o grupo TEZ/IVA, o tratamentocom TRIKAFTA® resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ de 10,0 pontos percentuais (IC 95%: 7,4, 12,6; *P*<0,0001) (Tabela 2). Foram observadas melhorias no ppVEF₁ independentemente da idade, sexo, ppVEF₁ do início do estudo e região geográfica. Consulte a Tabela 2 para obter um resumo dos resultados nos desfechos primário e principais secundários.

Tabela 2: Análises de Eficácia Primária e Principais Secundárias, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-103)			
Análise*	Estatística	TEZ/IVA N=52	TRIKAFTA® N=55
Primária			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo na Semana 4 (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) <i>P</i> <0,0001 10,4 (0,9)
Principais Secundárias			
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo na Semana 4 (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) <i>P</i> <0,0001 -43,4 (1,7)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo na Semana 4 (pontos)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i> Alteração intragrupo (SE)	NANA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) <i>P</i> <0,0001 16,0 (2,0)
ppVEF ₁ : percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; IC: intervalo de confiança; SE: Erro padrão; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado. * O início do estudo para desfechos primário e principais secundários foi definido como o fim do período de 4 semanas de execução do TEZ/IVA.			

Figura 2: Alteração Absoluta do início do estudo em percentual previsto VEF₁ em Cada Visita no estudo 445-103

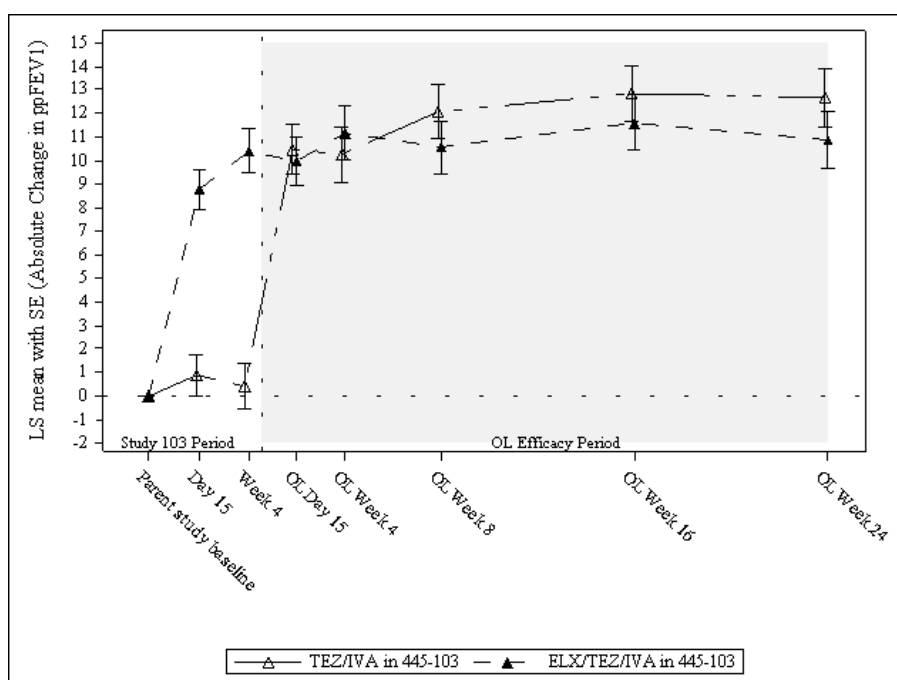
Estudo 445-105



Um estudo de extensão de 96 semanas de rótulo aberto para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo com TRIKAFTA® está em andamento com pacientes que participaram dos Estudos 445-102 e 445-103. Para os pacientes homozigotos para a mutação *F508del* que participaram do Estudo 445-103 (N=107), foi realizada uma análise intermediária de eficácia quando se completaram as visitas da semana 24 do Estudo 445-105.

Os pacientes que receberam TRIKAFTA® no Estudo 445-103, e continuaram em tratamento no Estudo 445-105, apresentaram melhorias sustentadas no ppVEF₁ a 28 semanas de tratamento cumulativo (ou seja, até a Semana 24 do Estudo 445-105) (ver Figura 3). Esses pacientes apresentaram uma taxa anualizada de eventos de exacerbação pulmonar de 0,30 até a semana 24 e uma alteração absoluta média no IMC de 1,27 kg/m² na Semana 24 do Estudo 445-105. As melhorias observadas de cloreto no suor e na pontuação do domínio respiratório do CFQ-R na Semana 4 no Estudo 445-103 foram sustentadas durante 24 semanas de tratamento no Estudo 445-105. Foram observadas melhorias substanciais na pontuação IMC-z e no peso após 24 semanas de tratamento TRIKAFTA® no Estudo 445-105.

Figura 3: Alteração Absoluta em Percentual Previsto VEF₁ A Partir do Início do Estudo em Cada Visita no Estudo 445-103 e no Estudo 445-105 Para Pacientes que Participaram do Estudo 445-103



Estudo 445-104

Após um período de execução de 4 semanas de IVA ou TEZ/IVA, o desfecho primário intragrupo da alteração absoluta média no ppVEF₁ do início do estudo para a Semana 8 para o grupo de TRIKAFTA® resultou em melhora estatisticamente significativa de 3,7 pontos percentuais (IC 95%: 2,8, 4,6; $P < 0,0001$) (Ver Tabela 3). A melhora média no ppVEF₁ foi observada na primeira avaliação no dia 15. Foram observadas melhorias gerais no ppVEF₁ independentemente da idade, sexo, ppVEF₁ no início do estudo, região geográfica e grupo genótipo (F/G ou F/RF).

Consulte a Tabela 3 para obter um resumo dos resultados nos desfechos primários e secundários na população geral do estudo.

Em uma análise do subgrupo de pacientes com genótipo F/G, a diferença de tratamento de TRIKAFTA® (N=50) em comparação com IVA (N=45) para alteração absoluta média no ppVEF₁ foi de 5,8 pontos percentuais (IC 95%: 3,5, 8,0). Em uma análise do subgrupo de pacientes com genótipo F/RF, a diferença de tratamento de TRIKAFTA® (N=82) em comparação com TEZ/IVA (N=81) para alteração absoluta mediana ppVEF₁ foi de 2,0 pontos percentuais (IC 95%: 0,5, 3,4). Os resultados dos subgrupos genótipos F/G e F/RF para melhora de cloreto no suor e pontuação do domínio respiratório do CFQ-R foram consistentes com os resultados gerais.

Tabela 3: Análises de Eficácia Primária e Secundária, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-104)			
Análise*	Estatística	Grupo controle#N=126	TRIKAFTA® N=132
Primária			
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo para a semana 8 (pontos percentuais)	Variação intragrupo (IC 95%) Valor <i>P</i>	0,2 (-0,7, 1,1) NA	3,7 (2,8, 4,6) <i>P</i> <0,0001
Principais e Outras Secundárias			
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo até a semana 8 (mmol/L)	Variação intragrupo (IC 95%) Valor <i>P</i>	0,7 (-1,4, 2,8) NA	-22,3 (-24,5, -20,2) <i>P</i> <0,0001
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo para a semana 8 em comparação com o grupo controle (pontos percentuais)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i>	NA NA	3,5 (2,2, 4,7) <i>P</i> <0,0001
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo até a semana 8 em comparação com o grupo controle (mmol/L)	Diferença de tratamento (IC 95%) Valor <i>P</i>	NA NA	-23,1 (-26,1, -20,1) <i>P</i> <0,0001
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 8 (pontos)	Variação intragrupo (IC 95%)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0, 12,7)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 8 em	Diferença de tratamento (IC 95%)	NA	8,7 (5,3, 12,1)

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

comparação com o grupo controle (pontos)			
ppVEF₁: percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; CI: intervalo de confiança; NA: não aplicável; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado. * O início do estudo para desfechos primário e secundário foi definido como o fim do período de 4 semanas de execução do IVA ou TEZ/IVA. # Grupo IVA ou grupo TEZ/IVA.			

Estudo 445-106

O perfil farmacocinético, a segurança e a eficácia de TRIKAFTA® em pacientes com FC de 6 a menos de 12 anos de idade são apoiados por evidências de estudos de TRIKAFTA® em pacientes com 12 anos de idade ou mais (estudos 445-102, 445-103 e 445-104), juntamente com dados adicionais de um estudo de fase 3 de 24 semanas, rótulo aberto, em 66 pacientes de 6 a menos de 12 anos de idade (Estudo 445-106).

No Estudo 445-106 o desfecho primário de segurança e tolerabilidade foi avaliado ao longo de 24 semanas. Os desfechos secundários foram a avaliação da farmacocinética, e eficácia, incluindo alteração absoluta no ppVEF₁, de cloreto no suor (ver seção farmacodinâmica), pontuação de domínio respiratório do CFQ-R e LCI_{2,5} do início do estudo até a semana 24; medida dos parâmetros de crescimento (peso, altura, IMC; e pontuações-z associados) do início do estudo na Semana 24; e número de exacerbações pulmonares do início do estudo até a semana 24. Consulte a Tabela 4 para obter um resumo dos resultados no desfecho de eficácia secundária.

Tabela 4: Análises de Eficácia Secundária, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-106)	
Análise	Alteração intragrupo (IC95%) para TRIKAFTA® N=66
Alteração absoluta no ppVEF ₁ do início do estudo até a semana 24 (pontos percentuais)	10,2 (7,9, 12,6)
Alteração absoluta de cloreto no suor do início do estudo até a semana 24 (mmol/L)	-60,9 (-63,7, -58,2)
Alteração absoluta na Pontuação de Domínio Respiratório do CFQ-R do início do estudo até a semana 24 (pontos)	7,0 (4,7, 9,2)
Alteração absoluta no IMC do início do estudo na Semana 24 (kg/m ²)	1,02 (0,76, 1,28)
Alteração absoluta na escore Z de IMC por idade do início do estudo na Semana 24	0,37 (0,26, 0,48)
Alteração absoluta do peso do início do estudo na Semana 24 (kg)	3,0 (2,5, 3,5)
Alteração absoluta na escore Z de peso por idade do início do estudo na Semana 24	0,25 (0,16, 0,33)
Alteração absoluta de altura do início do estudo na Semana 24 (cm)	2,3 (1,9, 2,7)
Alteração absoluta na escore Z de altura por idade do início do estudo na Semana 24	-0,05 (-0,12, 0,01)
Número de exacerbações pulmonares até a Semana 24 [‡]	4 (0,12) ^{††}
Alteração absoluta na LCI _{2,5} do início do estudo até a semana 24	-1,71 (-2,11, -1,30)

Tabela 4: Análises de Eficácia Secundária, Conjunto de Análise Completo (Estudo 445-106)	
Análise	Alteração intragrupo (IC95%) para TRIKAFTA® N=66
CI: intervalo de confiança; ppVEF₁: percentual previsto do volume expiratório forçado em 1 segundo; CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado; IMC: Índice de Massa Corporal; LCI: Índice de Depuração Pulmonar. ‡ A exacerbação pulmonar foi definida como uma mudança na terapia com antibiótico (IV, inalada ou oral) como resultado de 4 ou mais de 12 sinais/sintomas sino-pulmonares pré-estabelecidos. †† Número de eventos e taxa estimada de eventos por ano com base em 48 semanas por ano.	

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Elexacaftor (ELX) e tezacaftor (TEZ) são corretores de CFTR que se ligam a diferentes locais na proteína CFTR e têm um efeito aditivo que facilita o processamento e trânsito celular de formas mutantes selecionadas de CFTR (incluindo F508del-CFTR) para aumentar a quantidade de proteína CFTR entregue à superfície celular em comparação com a molécula livre. Ivacaftor (IVA) é um potencializador de CFTR que aumenta a probabilidade de abertura do canal (ou *gating*) de CFTR na superfície celular.

O efeito combinado de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor é o aumento da quantidade e da função do CFTR na superfície celular, resultando em aumento na atividade de CFTR medida pelo transporte de cloreto mediado por CFTR.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos de cloreto no suor

No Estudo 445-102 (pacientes com mutação *F508del* em um alelo e uma mutação no segundo alelo que resulta em nenhuma proteína CFTR ou uma proteína CFTR que não responde ao ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor [mutação de função mínima]), observou-se uma redução de cloreto no suor a partir do início do estudo na Semana 4 que permaneceu sustentada durante o período de tratamento de 24 semanas. A diferença de tratamento do TRIKAFTA® em comparação com placebo para a alteração absoluta média de cloreto no suor do início do estudo até a semana 24 foi de 41,8 mmol/L (IC 95%: -44,4, -39,3; $P < 0,0001$).

No Estudo 445-103 (pacientes homozigotos para a mutação *F508del*), a diferença de tratamento do TRIKAFTA® em comparação com o regime de tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor (TEZ/IVA) para a alteração absoluta média no cloreto no suor do início do estudo na Semana 4 foi de -45,1 mmol/L (IC 95%: -50,1, -40,1, $P < 0,0001$).

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

No Estudo 445-104 (pacientes heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação para abertura de canal (*gating*) ou função residual no segundo alelo), após um período de execução de 4 semanas de IVA ou TEZ/IVA, a alteração absoluta média de cloreto no suor do início do estudo para a Semana 8 no grupode TRIKAFTA® foi de -22,3 mmol/L (IC 95%: -24,5, -20,2; $P<0,0001$). A diferença de tratamento de TRIKAFTA® em relação ao grupo controle (IVA ou TEZ/IVA) foi de -23,1 mmol/L (IC 95%: -26,1, -20,1; $P<0,0001$).

No Estudo 445-106 (pacientes com idade entre 6 e menos de 12 anos homozigotos para a mutação *F508del* ou heterozigotos para a mutação *F508del* e uma mutação de função mínima), a alteração absoluta média de cloreto no suor do início do estudo até a semana 24 foi de -60,9 mmol/L (IC 95%: -63,7, -58,2).

Efeitos Cardiovasculares

Efeito no intervalo QT

Em doses até 2 vezes a dose máxima recomendada de ELX e 3 vezes a dose máxima recomendada de TEZe IVA, o intervalo QT/QTc em indivíduos saudáveis não foi prolongado a qualquer medida clinicamente relevante.

Frequência cardíaca

No Estudo 445-102, foram observadas reduções médias na frequência cardíaca de 3,7 a 5,8 batimentos por minuto (bpm) do início do estudo (76 bpm) em pacientes tratados com TRIKAFTA®.

Propriedades farmacocinéticas

As farmacocinéticas de ELX, TEZ e IVA são semelhantes entre indivíduos adultos saudáveis e pacientes com FC. Após a administração de uma vez ao dia de ELX e TEZ e administração duas vezes ao dia de IVA, as concentrações plasmáticas de ELX, TEZ e IVA atingem estado de equilíbrio dentro de aproximadamente 7 dias para ELX, dentro de 8 dias para TEZ, e dentro de 3-5 dias para IVA. Ao dosar ELX/TEZ/IVA no estado de equilíbrio, a razão de acumulação é de aproximadamente 3,6 para ELX, 2,8 para TEZ e 4,7 para IVA. Os principais parâmetros farmacocinéticos para ELX, TEZ e IVA em estado de equilíbrio em pacientes com FC com 12 anos ou mais são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6: Parâmetros farmacocinéticos médios de ELX, TEZ e IVA em Estado de Equilíbrio em Pacientes com FC com 12 anos de idade ou mais			
	Fármaco	C_{máx} (mcg·h/mL)	AUC_{0-24h,ss} ou AUC_{0-12h,ss} (mcg·h/mL)*
200 mg ELX e 100 mg TEZ uma vez por dia/ 150 mg IVA a cada 12 horas	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
*AUC _{0-24h} para ELX e TEZ e AUC _{0-12h} para IVA			
SD: Desvio padrão; C _{máx} : concentração máxima observada; AUC _{ss} : área sob a concentração <i>versus</i> curvade tempo em estado de equilíbrio.			

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do ELX quando administrado oralmente no estado alimentado é de aproximadamente 80%. ELX é absorvido com um tempo mediano (intervalo) até a concentração máxima ($t_{\text{máx}}$) de aproximadamente 6 horas (4 a 12 horas), enquanto a $t_{\text{máx}}$ mediana (intervalo) de TEZ e IVA é de aproximadamente 3 horas (2 a 4 horas) e 4 (3 a 6 horas), respectivamente.

A exposição ao ELX (AUC) aumenta aproximadamente 1,9 a 2,5 vezes quando administrado com uma refeição de moderada em gordura em relação às condições em jejum. A exposição ao IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4 vezes quando administrado com refeições contendo gordura em relação às condições em jejum, enquanto a alimentação não tem efeito na exposição de TEZ. Veja seção 8. Posologia e Modo de Usar.

Distribuição

ELX é >99% ligado às proteínas plasmáticas e TEZ é aproximadamente 99% ligado às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina em ambos os casos. IVA é aproximadamente 99% ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e também à alfa-1-glicoproteína ácida e gamaglobulina humana. Após a administração oral de TRIKAFTA®, a média ($\pm$ DP) para volume aparente de distribuição de ELX, TEZ e IVA foi 53,7 L (17,7), 82,0 L (22,3) e 293 L (89,8), respectivamente. ELX, TEZ e IVA não particionam preferencialmente em glóbulos vermelhos humanos.

Eliminação

Após a administração múltipla no estado alimentado, a média ($\pm$ DP) para valores de depuração aparente de ELX, TEZ e IVA em estado de equilíbrio foram de 1,18 (0,29) L/h, 0,79 (0,10) L/h e 10,2 (3,13) L/h, respectivamente. As meias-vidas terminais média (DP) de ELX, TEZ e IVA após a administração dos tablets combinados de fixação ELX/TEZ/IVA são aproximadamente 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas e 13,1 (2,98) horas, respectivamente. As meias médias (SD) efetivas de ELX, TEZ e IVA após a administração dos comprimidos de combinação de fixa dose ELX/TEZ/IVA são aproximadamente 27,4 (9,31) horas, 25,1 (4,93) horas e 15,0 (3,92) horas, respectivamente.

Metabolismo

ELX é metabolizado extensivamente em humanos, principalmente por CYP3A4/5. Após a administração oral de uma única dose de 200 mg ^{14}C -ELX à indivíduos saudáveis do sexo masculino, M23-ELX foi o único metabólito circulante importante. M23-ELX tem potência semelhante ao do ELX e é considerado farmacologicamente ativo.

TEZ é metabolizado extensivamente em humanos, principalmente por CYP3A4/5. Após a administração oral de uma única dose de 100 mg ^{14}C -TEZ à indivíduos saudáveis do sexo masculino, M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ foram os 3 principais metabólitos circulantes de TEZ em humanos. M1 tem potência semelhante ao do TEZ e é considerado farmacologicamente ativo. O M2-TEZ é muito menos farmacologicamente ativo do que TEZ ou M1-TEZ, e M5-TEZ não é considerado farmacologicamente ativo. Outro metabólito de menor circulação, M3-TEZ, é formado por glicuronidação direta de TEZ.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

IVA também é metabolizado extensivamente em humanos. Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que IVA é metabolizado principalmente por CYP3A4/5. M1-IVA e M6-IVA são os dois principais metabólitos de IVA em humanos. M1-IVA tem aproximadamente um sexto da potência de IVA e é considerado farmacologicamente ativo. O M6-IVA não é considerado farmacologicamente ativo.

Excreção

Após a administração oral apenas de ^{14}C -ELX, a maior parte de ELX (87,3%) foi eliminado nas fezes, principalmente como metabólitos.

Após a administração oral apenas de ^{14}C -TEZ, a maior parte da dose (72%) foi excretado nas fezes (inalterado ou como M2-TEZ) e cerca de 14% foi recuperado na urina (principalmente como M2-TEZ), resultando em uma recuperação geral média de 86% até 26 dias após a dose.

Após a administração oral apenas de ^{14}C -IVA, a maior parte de IVA (87,8%) foi eliminado nas fezes após conversão metabólica.

Para ELX, TEZ e IVA houve excreção urinária desprezível como droga inalterada.

Comprometimento hepático

ELX sozinho ou em combinação com TEZ e IVA não tem sido estudado em sujeitos com deficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C, pontuação 10-15). Após múltiplas doses de ELX, TEZ e IVA por 10 dias, indivíduos com função hepática moderadamente comprometida (Classe B Child-Pugh, pontuação 7 a 9) apresentaram AUC 25% maior e $C_{\text{máx}}$ 12% maior para ELX, AUC 73% maior e $C_{\text{máx}}$ 70% maior para M23- ELX, AUC 36% maior e $C_{\text{máx}}$ 24% maior para combinação de ELX e M23-ELX, AUC 20% maior mas $C_{\text{máx}}$ semelhante para TEZ, e AUC 50% maior e $C_{\text{máx}}$ 10% maior para IVA em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes para demografia. Veja seções 5. Advertências e Precauções, 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas.

Tezacaftor e ivacaftor

Após múltiplas doses de TEZ e IVA por 10 dias, os indivíduos com função hepática moderadamente comprometida tiveram aproximadamente AUC 36% maior e $C_{\text{máx}}$ 10% maior para TEZ, e AUC 1,5 vez maior mas $C_{\text{máx}}$ semelhante para ivacaftor em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes para demografia.

Ivacaftor

Em estudo somente com IVA, os indivíduos com função hepática moderadamente comprometida apresentaram $C_{\text{máx}}$ semelhante para IVA, mas $\text{AUC}_{0-\infty}$ aproximadamente 2,0 vezes maior em comparação aos indivíduos saudáveis correspondentes para demografia.

Insuficiência renal

O ELX sozinho ou em combinação com TEZ e IVA não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (eGFR a menos de $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou em pacientes com doença renal em estágio final.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Nos estudos farmacocinéticos humanos de ELX, TEZ e IVA, houve eliminação mínima de ELX, TEZ e IVA na urina (apenas 0,23%, 13,7% [0,79% como medicamento inalterado], e 6,6% de radioatividade total, respectivamente).

Com base na análise farmacocinética populacional, a exposição do ELX foi semelhante naqueles com insuficiência renal leve (N=75, eGFR 60 a menos de 90 mL/min/1,73 m²) em relação ao pacientes com função renal normal (N=341, eGFR 90 mL/min/1,73 m² ou superior).

A análise farmacocinética populacional realizada em 817 pacientes administrados somente com TEZ ou em combinação com IVA em estudos de Fase 2 ou fase 3 indicou que a insuficiência renal leve (N=172; eGFR 60 a menos de 90 mL/min/1,73 m²) e a insuficiência renal moderada (N=8; eGFR 30 a menos de 60 mL/min/1,73 m²) não afetou a depuração de TEZ de maneira significativamente. Veja seção 8. Posologia e Modo de Usar.

Gênero

Com base na análise farmacocinética populacional, as exposições de ELX, TEZ e IVA são semelhantes nos sexos feminino e masculino.

Pacientes pediátricos de 6 a menores de 18 anos

As exposições à ELX, TEZ e IVA observadas nos estudos de Fase 3, conforme determinados por meio da análise farmacocinética populacional, são apresentadas por faixa etária e dose administrada na Tabela 8. As exposições de ELX, TEZ e IVA em pacientes com idade entre 6 e menos de 18 anos estão dentro da faixa observada em pacientes com 18 anos de idade ou mais.

Tabela 7: Exposição média (SD) ELX, TEZ e IVA Observadas em Estado de Equilíbrio por Faixa Etária e Dose Administrada				
Faixa etária	Dose	ELX AUC_{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	TEZ AUC_{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	IVA AUC_{0-12h,ss} (mcg·h/mL)
Pacientes de 6 a 12 anos pesando <30 kg (N=36)	100 mg ELX qd/50 mg TEZ qd/ 75 mg IVA q12h	116 (39,4)	67,0 (22,3)	9,78 (4,50)
Pacientes de 6 a 12 anos pesando ≥30 kg (N=30)	200 mg ELX qd/100 mg TEZ qd/ 150 mg IVA q12h	195 (59,4)	103 (23,7)	17,5 (4,97)
Pacientes adolescentes (12 a <18 anos) (N=72)	200 mg ELX qd/100 mg TEZ qd/ 150 mg IVA q12h	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Pacientes adultos (≥18 anos) (N=179)	200 mg ELX qd/100 mg TEZ qd/ 150 mg IVA q12h	168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

SD: Desvio padrão; AUC_{ss}: área sob a concentração *versus* curva de tempo em estado de equilíbrio.

Dados de segurança pré-clínicos

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima indicando pouca relevância para o uso clínico.

Elexacftor

Dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade de dose repetida.

Fertilidade e Gravidez

ELX foi associado à redução de fertilidade em machos e fêmeas, e nos índices de copulação dos machos e concepção das fêmeas, a 75 mg/kg/dia em machos (6 vezes o MRHD com base em AUCs somados de ELX e seu metabólito) e a 35 mg/kg/dia em fêmeas (7 vezes o MRHD com base em AUCs somados de ELX e seu metabólito).

ELX não foi teratogênico em ratos a 40 mg/kg/dia e a 125 mg/kg/dia em coelhos (aproximadamente 9 e 4 vezes, respectivamente, o MRHD baseado em AUCs somados de ELX e seus metabólitos [para rato] e AUC de ELX [para coelho]) com achados de desenvolvimento limitados a peso médio mais baixo nos corpos dos fetos médio em ≥ 25 mg/kg/dia.

A transferência placentária de ELX foi observada em ratas prenhes.

Tezacftor

Dados não clínicos não demonstraram risco especial para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade à reprodução e desenvolvimento e toxicidade de dose repetida. A transferência placentária de TEZ foi observada em ratas prenhas.

Ivacftor

Dados não clínicos não demonstraram risco especial para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade de dose repetida.

Fertilidade e Gravidez

IVA foi associado à redução no índice geral de fertilidade, número de gestações, número de corpos lúteos locais de implantação, bem como alterações no ciclo estral em fêmeas a 200 mg/kg/dia (aproximadamente 5 vezes o MRHD com base em AUCs somados de IVA e seus metabólitos). Diminuições leves dos pesos da vesícula seminal foram observadas em machos a 200 mg/kg/dia (aproximadamente 7 vezes o MRHD com base em AUCs somados de IVA e seus metabólitos).

Em estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratas gestantes com doses acima de 100 mg/kg/dia, IVA resultou em índices de sobrevivência e lactação de 92% e 98% dos valores de controle, respectivamente, bem como reduções nos pesos corporais dos filhotes. A transferência placentária de IVA foi observada em ratas e coelhas prenhas.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Animais juvenis

Os achados de cataratas foram observados em ratos jovens dosados a partir do Dia 7 pós-natal até o 35 com níveis de dose IVA de 10 mg/kg/dia e mais altos (0,21 vezes o MRHD com base na exposição sistêmica da IVA e seus metabólitos). Este achado não foi observado em fetos derivados de ratas tratadas com IVAnos Dias 7 a 17 de gestação, em ratos filhotes expostos à IVA a uma certa extensão por meio de ingestão de leite até o Dia 20 pós-natal, em ratos de 7 semanas de idade, ou em cães de 3,5 a 5 meses de idade tratados com IVA. A relevância potencial destes achados em humanos é desconhecida.

Elexacftor/tezacftor/ivacftor

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães envolvendo a administração concomitante de ELX, TEZ e IVA para avaliar o potencial de toxicidade aditiva e/ou sinérgica não produziram quaisquer toxicidade ou interações inesperadas.

CONTRAINDICAÇÕES

Não tome TRIKAFTA® se você é alérgico a elexacftor, tezacftor, ivacftor, ou qualquer outro ingrediente deste medicamento.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Transaminases elevadas e lesão hepática

Foi reportada um caso de insuficiência hepática cujo paciente com cirrose e hipertensão portal durante o tratamento com TRIKAFTA® necessitou de transplante. TRIKAFTA® deve ser utilizado com precaução por pacientes com doença hepática avançada pré-existente (por exemplo, cirrose, hipertensão portal) e somente se for esperado que os benefícios superem os riscos. Se utilizado por estes pacientes, os mesmos devem ser monitorados após o início do tratamento. Veja seções 3. Características Farmacológicas, Propriedades Farmacocinéticas, Comprometimento hepático, 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas.

Transaminases elevadas são comuns em pacientes com FC e foram observadas em alguns pacientes tratados com TRIKAFTA®. Em alguns casos, essas elevações foram associadas com concomitante elevação da bilirrubina total. Avaliações de transaminases (ALT e AST) e de bilirrubina total são recomendadas para todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com TRIKAFTA®, a cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente após esse período. Para pacientes com histórico de doença hepática ou elevações de transaminase, deve-se considerar monitoramento mais frequente. No caso de ALT ou AST

>5 x o limite superior do normal (LSN), ou ALT ou AST >3 x LSN com bilirrubina >2 x LSN, a administração deve ser interrompida, e os testes laboratoriais monitorados com atenção até que as anormalidades se resolvam. Após a resolução das elevações de transaminase, considerar os benefícios e riscos de retomar do tratamento. Veja seções 3. Características Farmacológicas, Propriedades Farmacocinéticas, Comprometimento hepático, 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas.

Erupção cutânea

A incidência de erupções cutâneas foi maior em mulheres do que em homens, particularmente em mulheres que tomavam anticoncepcionais hormonais. Ver secção 9. Reações Adversas. O papel dos contraceptivos hormonais na ocorrência de erupção cutânea não pode ser excluído. Para pacientes que tomam anticoncepcionais hormonais e que desenvolvam erupção cutânea, deve-se considerar a interrupção do tratamento com TRIKAFTA® e anticoncepcionais hormonais.

Após a resolução da erupção cutânea, deve-se considerar se a retomada do TRIKAFTA® sem anticoncepcionais hormonais é apropriada. Se a erupção não reaparecer, pode-se considerar o reinício dos anticoncepcionais hormonais.

Interações com medicamentos

Indutores CYP3A

A exposição ao IVA é significativamente diminuída e as exposições ao ELX e ao TEZ podem ser reduzidas pelo uso concomitante de indutores CYP3A, potencialmente resultando na redução da eficácia de TRIKAFTA®; portanto, a administração concomitante com potentes indutores CYP3A não é recomendada.

Inibidores CYP3A

A exposição ao ELX, TEZ e IVA são aumentadas quando administradas concomitantemente com inibidores moderados ou potentes de CYP3A. Portanto, a dose de TRIKAFTA® deve ser reduzida quando usado concomitantemente com inibidores moderados ou potentes de CYP3A.

Catarata

Casos de opacidades não congênitas no cristalino sem impacto sobre a visão foram relatados em pacientes pediátricos tratados com medicamentos contendo IVA. Embora outros fatores de risco estivessem presentes em alguns casos (tais como uso de corticosteroides, exposição à radiação) um possível risco atribuível ao tratamento com IVA não pode ser excluído. São recomendados exames oftalmológicos iniciais e de acompanhamento em pediátricos iniciando o tratamento com TRIKAFTA®.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de ELX, TEZ e IVA na fertilidade em humanos. TEZ não teve efeito sobre os índices de fertilidade e desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas em doses de até 100 mg/kg/dia. ELX e IVA tiveram um efeito sobre a fertilidade em ratos.

Gravidez

Categoria de risco na Gravidez: B

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de TRIKAFTA® em grávidas. Em razão de os estudos de reprodução animal nem sempre serem preditivos da resposta humana, TRIKAFTA® deve ser usado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião- dentista.

Lactação

ELX, TEZ e IVA são excretados no leite de ratas lactando. A exposição de ¹⁴C-ELX, ¹⁴C-TEZ e ¹⁴C-IVA no leite foi aproximadamente 0,4, 3 e 1,5 vezes, respectivamente, o valor observado no plasma (com base em AUC). Uma vez que não se sabe se ELX, TEZ, IVA ou seus metabólitos são excretados no leite humano, TRIKAFTA® deve ser usado durante a amamentação apenas se o potencial benefício superar os potenciais riscos à criança.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

TRIKAFTA® tem pouca influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Tontura foi relatada em pacientes que receberam a associação de elexacftor/tezacftor/ivacftor, tezacftor/ivacftor, bem como apenas ivacftor. Ver secção 9 Reações Adversas. Os pacientes com tonturas devem ser aconselhados a não dirigir veículos e operar máquinas até que os sintomas diminuam.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que afetam a farmacocinética da TRIKAFTA®

Indutores CYP3A

ELX, TEZ e IVA são substratos de CYP3A (IVA é um substrato sensível de CYP3A). O uso concomitante de indutores de CYP3A pode resultar em exposições reduzidas e, assim, redução da eficácia de TRIKAFTA®. A administração concomitante de IVA com rifampicina, um potente indutor CYP3A, diminuiu significativamente a área sob a curva (AUC) de IVA em 89%. Espera-se que as exposições de ELX e TEZ diminuam durante a administração concomitante com potentes indutores de CYP3A; portanto, a administração concomitante de TRIKAFTA® com potentes indutores de CYP3A não é recomendada.

Exemplos de potentes indutores CYP3A incluem:

rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, e Erva de São João

(*Hypericum perforatum*).

Inibidores CYP3A

A administração concomitante com itraconazol, um potente inibidor de CYP3A, aumentou a AUC de ELX em 2,8 vezes e a AUC de TEZ em 4,0 a 4,5 vezes. Quando administrado concomitantemente com itraconazol e cetoconazol, a AUC de IVA aumentou 15,6 e 8,5 vezes, respectivamente. A dose de TRIKAFTA® deve ser reduzida quando administrado concomitantemente com potentes inibidores de CYP3A.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Exemplos de potentes inibidores CYP3A incluem:

cetoconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol

telitromicina e claritromicina

Simulações indicaram que a administração concomitante com inibidores moderados de CYP3A pode aumentar a AUC de ELX e de TEZ em aproximadamente 1,9 a 2,3 vezes. A administração concomitante com fluconazol aumentou a AUC de IVA em 2,9 vezes. A dose de TRIKAFTA® deve ser reduzida quando administrada concomitantemente com inibidores moderados de CYP3A.

Exemplos de inibidores moderados de CYP3A incluem:

fluconazol

eritromicina

Alimentos que afetam a farmacocinética da TRIKAFTA®

A administração concomitante de TRIKAFTA® com suco de toranja, que contém um ou mais componentes que inibem moderadamente o CYP3A, pode aumentar a exposição de ELX, TEZ e IVA. Alimentos ou bebidas contendo toranja devem ser evitados durante o tratamento com TRIKAFTA®.

Medicamentos afetados por TRIKAFTA®

Substratos CYP2C9

IVA pode inibir CYP2C9; portanto, é recomendado o monitoramento da razão normalizada internacional (INR) durante a administração concomitante de TRIKAFTA® com varfarina. Outros medicamentos que podem ter sua exposição aumentada pelo TRIKAFTA® incluem glimepiride e glipizida; estes medicamentos devem ser usados com cautela.

Potencial de interação com transportadores

A administração concomitante de IVA ou TEZ/IVA com digoxina, um substrato sensível de P-glicoproteína (P-gp), aumentou a AUC de digoxina em 1,3 vezes, consistente com a fraca inibição de P-gp pelo IVA. A administração de TRIKAFTA® pode aumentar a exposição sistêmica de medicamentos que são substratos sensíveis do P-gp, o que pode aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico e reações adversas. Quando usado concomitantemente com digoxina ou outros substratos de P-gp com um índice terapêutico estreito, tais como ciclosporina, everolimo, sirolimo e tacrolimo, deve-se ter cuidado e deve ser realizado monitoramento adequado.

ELX e M23-ELX inibem a absorção *in vitro* por OATP1B1 e OATP1B3. Tezacaftor/ivacaftor aumentou a AUC da pitavastatina, um substrato de OATP1B1, em 1,2 vezes. A administração concomitante com TRIKAFTA® pode aumentar as exposições de medicamentos que são substratos desses transportadores, como estatinas, gliburida, nateglinida e repaglinida. Quando usado concomitantemente com substratos de OATP1B1 ou OATP1B3, deve-se ter cautela e deve ser realizado monitoramento adequado. Bilirrubina é um substrato de OATP1B1 e OATP1B3. No Estudo 445-102, observaram-se aumentos leves na bilirrubina

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

total média (até 4,0 µmol/L de mudança do início do estudo). Este achado é consistente com a inibição *in vitro* dos transportadores de bilirrubina OATP1B1 e OATP1B3 por ELX e M23-ELX.

Contraceptivos hormonais

TRIKAFTA® foi estudado com etinilestradiol/levonorgestrel e foi observado que não há efeito clinicamente relevante sobre as exposições do contraceptivo oral. Não se espera que TRIKAFTA® modifique a eficácia dos contraceptivos orais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRIKAFTA® deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidos da luz e da umidade.

O prazo de validade dos comprimidos revestidos de TRIKAFTA® é 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. TRIKAFTA® (100 mg/50 mg/75 mg + 150 mg):

Dose da manhã: Comprimido revestido laranja em forma de cápsula gravado com "T100" em um lado e liso no outro lado (7,9 mm x 15,5 mm).

Dose da noite: Comprimido revestido azul claro em forma de cápsula gravado com "V 150" em tinta preta de um lado e liso no outro lado (16,5 mm x 8,4 mm).

TRIKAFTA® (50 mg/25 mg/37,5 mg + 75 mg):

Dose da manhã: Comprimido revestido laranja claro em forma de cápsula gravado com "T50" em um lado e liso no outro lado (6,4 mm x 12,2 mm).

Dose da noite: Comprimido revestido azul claro em forma de cápsula gravado com "V 75" em tinta preta em um lado e liso no outro lado (12,7 mm x 6,8 mm).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Se o genótipo do paciente for desconhecido, utilizar um ensaio de genotipagem para confirmar a presença de pelo menos uma mutação *F508del*.

Posologia

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Adultos e pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais devem ser tratados de acordo com a Tabela 8.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Tabela 8: Recomendação de dosagem para pacientes com 6 anos ou mais		
Idade	Dose da manhã (2 comprimidos)	Dose da noite (1 comprimido)
6 a <12 anos pesando <30 kg	50 mg elexacftor/25 mg tezacftor/37,5 mg ivacftor	ivacftor 75 mg
6 a <12 anos pesando ≥30 kg	100 mg elexacftor/50 mg tezacftor/75 mg ivacftor	ivacftor 150 mg
≥12 anos	100 mg elexacftor/50 mg tezacftor/75 mg ivacftor	ivacftor 150 mg

As doses matinal e noturna devem ser ingeridas com alimentos contendo gordura, com aproximadamente 12 horas de intervalo entre elas.

Método de administração

Para uso oral. Os pacientes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros.

TRIKAFTA® deve ser ingerido com alimento contendo gorduras. Exemplos de refeições ou lanches que contêm gordura são aqueles preparados com manteiga ou óleos/azeites ou aqueles contendo ovos, queijos, castanhas, leite integral ou carnes.

Alimentos ou bebidas contendo toranja devem ser evitados durante o tratamento com TRIKAFTA®.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Dose Esquecida

Se 6 horas ou menos tiverem se passado desde a dose esquecida, seja da manhã ou da noite, o paciente deve tomar a dose esquecida assim que possível e continuar no cronograma original.

Se mais de 6 horas tiverem se passado desde:

a dose **esquecida da manhã**, o paciente deve tomar a dose esquecida o mais rápido possível e **não** deve tomar a dose da noite. A próxima dose matinal programada deve ser tomada no horário habitual.

a dose esquecida da noite, o paciente **não** deve tomar a dose esquecida. A próxima dose matinal programada deve ser tomada no horário habitual.

As doses matinal e noturna não devem ser tomadas ao mesmo tempo.

Populações especiais

Comprometimento hepático

Não é recomendado o tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). O tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado só deve ser considerado quando houver uma

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

necessidade médica clara e espera-se que os benefícios superem os riscos. Se utilizado, TRIKAFTA® deve ser usado com cautela em dose reduzida (ver Tabela 9).

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Estudos não foram realizados em pacientes com comprometimento hepático grave (Classe C de Child- Pugh), mas espera-se que a exposição seja maior do que em pacientes com comprometimento hepático moderado. Pacientes com comprometimento hepático grave não devem ser tratados com TRIKAFTA®.

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com comprometimento hepático leve (Classe A de Child-Pugh). Veja seções 3. Características Farmacológicas, Propriedades Farmacocinéticas, Comprometimento Hepático, 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas.

Tabela 9: Recomendação de uso em pacientes com comprometimento hepático			
	Leve (Classe A de Child-Pugh)	Moderada (Classe B de Child-Pugh)*	Grave (Classe C de Child-Pugh)
Manhã	Sem ajuste de dose (Dois comprimidos elexacftor/tezacftor/ivacftor)	Uso não recomendado*	Não deve ser usado
Noite	Sem ajuste de dose (um comprimido ivacftor)	Uso não recomendado*	Não deve ser usado
*O tratamento de pacientes com comprometimento hepático moderado só deve ser considerado quando houver uma necessidade médica clara e espera-se que os benefícios superem os riscos. Se utilizado, TRIKAFTA® deve ser administrado com cautela em dose reduzida, da seguinte forma: dois comprimidos de elexacftor/tezacftor/ivacftor (ELX/TEZ/IVA) ou um comprimido de ELX/TEZ/IVA tomado pela manhã em dias alternados. A dose da noite do comprimido de ivacftor (IVA) não deve ser administrada.			

Insuficiência renal

Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve e moderada. Recomenda-se cautela para pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio final (veja detalhes na seção 3. Características Farmacológicas, Propriedades Farmacocinéticas, Insuficiência Renal).

Uso concomitante de inibidores CYP3A

Quando coadministrado com inibidores moderados de CYP3A (por exemplo, fluconazol, eritromicina) ou inibidores potentes de CYP3A (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina), a dose deve ser reduzida como na Tabela 10 (veja seções 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

Tabela 10: Cronograma de Dosagem para Uso Concomitante de TRIKAFTA® com Inibidores Moderados e Potentes de CYP3A				
Inibidores Moderados de CYP3A				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4*
Manhã	Dois comprimidos de ELX/TEZ/IVA	Um comprimido de IVA	Dois comprimidos de ELX/TEZ/IVA	Um comprimido de IVA
Noite^	Sem dose			
* Continue a administração de dois comprimidos ELX/TEZ/IVA ou um comprimido de IVA em dias alternados.				

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

^ A dose da noite de IVA não deve ser tomada.				
Inibidores Potentes de CYP3A				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4 [#]
Manhã	Dois comprimidos de ELX/TEZ/IVA	Sem dose	Sem dose	Dois comprimidos de ELX/TEZ/IVA
Noite [^]	Sem dose			
# Continue a administração de dois comprimidos ELX/TEZ/IVA duas vezes por semana, com aproximadamente 3 a 4 dias de intervalo.				
^ A dose da noite do comprimido de IVA não deve ser tomada.				

População pediátrica

A segurança e eficácia do TRIKAFTA® em crianças menores de 6 anos de idade não foram estudadas (vejaseção 2. Resultados de Eficácia).

População idosa

Estudos clínicos de TRIKAFTA® não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

REAÇÕES ADVERSAS Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de TRIKAFTA® baseia-se em dados de 768 pacientes em 3 estudos de fase 3, duplo-cegos, controlados, de 24 semanas, 4 semanas e 8 semanas de duração (Estudos 445-102 e 445-103, 445-104 respectivamente). Nos 3 estudos da fase 3 controlados, um total de 389 pacientes com 12 anos de idade ou mais receberam pelo menos uma dose de TRIKAFTA®.

No Estudo 445-102, a proporção de pacientes que descontinuou o medicamento em estudo prematuramente devido a eventos adversos foi de 1% para pacientes tratados com TRIKAFTA® e 0% para pacientes tratados com placebo.

Reações adversas graves ao medicamento que ocorreram com mais frequência em pacientes tratados com TRIKAFTA® em comparação com pacientes tratados com placebo foram erupção cutânea em 3 (1,5%) pacientes tratados com TRIKAFTA® vs. 1 (0,5%) paciente tratado com placebo.

O perfil de segurança do TRIKAFTA® foi de modo geral semelhante entre os subgrupos de pacientes, incluindo análise por idade, sexo, percentual previsto do VEF₁ basal (ppVEF₁) no início do estudo e região geográfica.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 11 mostra as reações adversas que ocorreram em ≥5% dos pacientes tratados TRIKAFTA® e a uma frequência maior do que com placebo em ≥1% no Estudo 445-102. As reações adversas para

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

TRIKAFTA® são classificadas sob a classificação de frequência do MedDRA: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/10.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 11: Reações Adversas que ocorreram em ≥5% dos pacientes tratados com TRIKAFTA® e a uma frequência maior do que com placebo em ≥1%			
Reação Adversa (termo de preferência)	Placebo N=201 n (%)	TRIKAFTA N=202 n (%)	Frequência
Cefaleia	30 (15)	35 (17)	muito comum
Infecção no trato respiratório superior ^a	25 (12)	32 (16)	muito comum
Dor abdominal ^b	18 (9)	29 (14)	muito comum
Diarreia	14 (7)	26 (13)	muito comum
Erupção Cutânea ^c	10 (5)	21 (10)	muito comum
Aumento de alanina aminotransferase	7 (3)	20 (10)	muito comum
Congestão Nasal	15 (7)	19 (9)	comum
Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea	9 (4)	19 (9)	comum
Aumento de Aspartato aminotransferase	4 (2)	19 (9)	comum
Rinorreia	6 (3)	17 (8)	comum
Rinite	11 (5)	15 (7)	comum
Influenza	3 (1)	14 (7)	comum
Sinusite	8 (4)	11 (5)	comum

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

Aumento da bilirrubina sanguínea	2 (1)	10 (5)	comum
----------------------------------	-------	--------	-------

- a. Inclui infecção do trato respiratório superior e infecção viral do trato respiratório superior.
- b. Inclui dor abdominal, dor abdominal superior e inferior.
- c. Inclui erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular e erupção cutânea pruriginosa.

As reações adversas comuns adicionais que ocorreram em pacientes tratados com TRIKAFTA com uma frequência de 2 a <5% e superior ao placebo em $\geq 1\%$ incluem o seguinte: flatulência, distensão abdominal, conjuntivite, faringite, infecção do trato respiratório, amigdalite, infecção do trato urinário, proteína c-reativa aumentada, hipoglicemia, tontura, dismenorreia, acne, eczema e prurido.

Os dados de segurança dos seguintes estudos foram consistentes com os dados de segurança observados no Estudo 445-102.

Um estudo de 4 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado ativo em 107 pacientes (Estudo 445-103).

Um estudo de extensão de 96 semanas de rótulo aberto para avaliar a segurança e a eficácia em pacientes que participaram dos Estudos 445-102 e 445-103 (Estudo 445-105), com avaliação intermediária realizada em 509 pacientes, incluindo 58 pacientes com ≥ 48 semanas de tratamento cumulativo com TRIKAFTA®.

Um estudo de 8 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado ativo em 258 pacientes (Estudo 445-104).

Um estudo de 24 semanas, de rótulo aberto (Estudo 445-106) em 66 pacientes com idade entre 6 e menos de 12 anos.

Descrição detalhada das reações adversas selecionadas

Elevações de transaminase

No Estudo 445-102, a incidência máxima de transaminase (ALT ou AST) >8 , >5 , ou >3 x o limite superior do normal (LSN) foi de 1,5%, 2,5% e 7,9% em pacientes tratados com TRIKAFTA® e de 1,0%, 1,5% e 5,5% em pacientes tratados com placebo. A incidência de reações adversas de elevações de transaminase foi de 10,9% em pacientes tratados com TRIKAFTA® e 4,0% em pacientes tratados com placebo. Nenhum paciente tratado com TRIKAFTA® descontinuou o tratamento devido a elevações de transaminases.

Durante o Estudo 445-106 em pacientes de 6 a menos de 12 anos de idade, a incidência máxima de transaminase (ALT ou AST) >8 , >5 e >3 x LSN foram 0%, 1,5% e 10,6%, respectivamente. Nenhum paciente tratado com TRIKAFTA® tinha elevação de transaminase >3 x LSN associada com bilirrubina total elevada >2 x LSN ou tratamento descontinuado devido a elevações de transaminase. Veja seção 5. Advertências e Precauções.

Eventos de erupções cutâneas

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

No Estudo 445-102, a incidência de eventos eruptivos (por exemplo, erupção cutânea, erupção cutânea pruriginosa) foi de 10,9% em pacientes tratados com TRIKAFTA® e 6,5% em pacientes tratados com placebo. Os eventos de erupções cutâneas foram geralmente de gravidade leve a moderado. A incidência de eventos de erupções cutâneas por sexo do paciente foi de 5,8% em homens e 16,3% em mulheres tratados com TRIKAFTA® e 4,8% em homens e 8,3% em mulheres tratados com placebo.

Não pode ser excluído um papel para os contraceptivos hormonais na ocorrência de erupção cutânea. Para pacientes que tomam contraceptivos hormonais que desenvolvem erupções cutâneas, considerar interromper os tratamentos com TRIKAFTA® e contraceptivos hormonais. Após a resolução da erupção cutânea, considerar retomar TRIKAFTA® sem os contraceptivos hormonais. Se a erupção cutânea não se repetir, a retomada dos contraceptivos hormonais pode ser considerada.

Creatina fosfoquinase aumentada

No Estudo 445-102, a incidência máxima de creatina fosfoquinase >5 x LSN foi de 10,4% em pacientes tratados com TRIKAFTA® e 5,0% em pacientes tratados com placebo. Nenhum paciente tratado com TRIKAFTA® descontinuou o tratamento devido ao aumento da creatina fosfoquinase.

Aumento da pressão arterial

No Estudo 445-102, o aumento máximo do início do estudo na média de pressão arterial sistólica e diastólica foi de 3,5 mmHg e 1,9 mmHg, respectivamente para pacientes tratados com TRIKAFTA® (início do estudo: sistólica 113 mmHg e diastólica 69 mmHg) e 0,9 mmHg e 0,5 mmHg, respectivamente para pacientes tratados com placebo (início do estudo: sistólica 114 mmHg e diastólica 70 mmHg).

A proporção de pacientes com pressão arterial sistólica >140 mmHg ou pressão arterial diastólica >90 mmHg em pelo menos duas ocasiões foi de 5,0% e 3,0% em pacientes tratados com TRIKAFTA®, respectivamente, em comparação com 3,5% e 3,5% em pacientes tratados com placebo, respectivamente.

Experiência Pós-Comercial

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após-aprovação comercial de TRIKAFTA®. Uma vez que essas reações são relatos voluntários de uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Insuficiência hepática que leva ao transplante em paciente com cirrose e hipertensão portal pré-existentes. Lesão hepática caracterizada pelas elevações concomitantes de transaminases (ALT e AST) e bilirrubina total. Veja seção 5. Advertências e Precauções.

Atenção: este produto é um novo medicamento e embora a pesquisa tenha mostrado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando corretamente indicado e usado, eventos adversos imprevisíveis e desconhecidos podem acontecer. Neste caso, notifique os eventos adversos no Sistema VigiMed, disponível no site da Anvisa.

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

SUPERDOSE

Não há um antídoto específico disponível para a superdose de TRIKAFTA®. O tratamento da superdose consiste em medidas de suporte geral, incluindo monitoramento de sinais vitais e a observação do estado clínico do paciente.

Se uma grande quantidade desta droga for administrada, procure imediatamente assistência médica e leve a caixa de medicamentos ou folheto com você, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se precisar de orientação adicional.

– INFORMAÇÕES LEGAIS

MS 1.3823. 0005

Farmacêutico Responsável: Marcio Guedes dos Anjos – CRF-SP 71897

Registrado e Importado por:

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Trindade, nº 125, Bloco 2 - Jardim Margarida CEP 06730-000 - Vargem Grande Paulista - SP CNPJ 21.798.065/0001-02

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 047 4048

Fabricado por (comprimidos de elexacftor/tezacftor/ivacftor):

Vertex Pharmaceuticals Inc.

Boston, USA

TRIKAFTA (ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR + IVACAFTOR)

Fabricado por (comprimidos de 150 mg de ivacaftor):

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, USA

Aesica Queenborough Ltd. Queenborough, UK

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

Fabricado por (comprimidos de 75 mg de ivacaftor):

Vertex Pharmaceuticals Inc.

Boston, USA

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, USA

Embalado por:

Anderson Brecon Inc.

Rockford, USA

Almac Pharma Services Limited, UK

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/10/2022.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/03/2022	132186322	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2022	1200613/21	11306- MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	02/03/2022	Texto de bula inicial	VP/VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

									REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
19/09/202 2	470902622 0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	22/03/202 2	132186322 5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/03/202 2	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGIC AS	VPS	50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS

TRIKAFTA (ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR)

		bulário RDC 60/12							TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
		10451 -			10451 -				50 MG + 25 MG + 37,5 MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL

TRIKAFTA (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR)

07/10/2022		MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	19/09/2022	470902622	MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	19/09/2022	Não há alteração, reenvio por obrigatoriedade do sistema paraprocolo de alteração na bula VPS	VP/VPS	AL PLAS TRANS X 84 100 MG + 50 MG + 75 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84
------------	--	--	------------	-----------	--	------------	---	--------	--

**PÁGINA EM
BRANCO**