



ELEXACAFITOR/ TEZACAFITOR/ IVACAFITOR

para o tratamento de pacientes com fibrose
cística com idade entre 2 e 5 anos, com pelo
menos uma variante F508del no gene *CFTR*

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PREPARADO PARA A CONITEC
VERTEX FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

JAN 2026



ELEXACAFITOR/ TEZACAFITOR/ IVACAFITOR

para o tratamento de pacientes com fibrose
cística com idade entre 2 e 5 anos, com pelo
menos uma variante F508del no gene *CFTR*

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PREPARADO PARA A CONITEC
VERTEX FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Lívia Lemos, PhD, gerente de Acesso ao Mercado

Vanessa Andrade, PhD, gerente de Assuntos Médicos

Rodolfo Borges, PhD, diretor de Assuntos Médicos

Jéssica Baldissara, MsC, diretora de Acesso ao Mercado

JAN 2026



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), em granulados orais

Indicação: Tratamento de pacientes com fibrose cística (FC), com 2 a 5 anos de idade, com pelo menos uma variante F508del no gene *CFTR*.

Demandante: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Pergunta de pesquisa: “O uso de ELX/TEZ/IVA é eficaz e seguro em pacientes com FC com 2 a 5 anos de idade, com pelo menos uma variante F508del?”

Resumo das evidências científicas: A busca nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS foi realizada em 20 de novembro de 2025. Foi incluído um ensaio clínico de fase III de braço único (VX20-445-111). O tratamento com ELX/TEZ/IVA reduziu significativamente a concentração de cloreto no suor ao longo de 24 semanas (-57,90 mmol/L; IC 95%, -61,30 a -54,60). Quase 90% dos participantes atingiram uma concentração de cloreto no suor inferior a 60 mmol/L (limite para diagnóstico definitivo de FC), e mais de 60% atingiram menos de 30 mmol/L, indicando restauração da função do CFTR. Houve melhora significativa na função pulmonar, com redução de 0,83 unidades (IC 95%, -1,01 a -0,66) no Índice de Depuração Pulmonar ($LCl_{2.5}$), enquanto crianças não tratadas com moduladores CFTR apresentam aumento médio de 0,4 U/ano no $LCl_{2.5}$. A taxa de exacerbações pulmonares foi de 0,32 por ano, muito inferior à média de 3,66 por pessoa/ano em crianças da mesma faixa etária não tratadas com moduladores CFTR. O número de pacientes com suficiência pancreática aumentou quase 3 vezes (2,7% na linha de base vs. 8% na semana 24). Todos os eventos adversos (EAs) foram de leve a moderada gravidade, compatíveis com manifestações típicas da FC, e poucos EAs graves foram identificados. O estudo de extensão (VX20-445-112) confirmou os resultados em 96 semanas de acompanhamento e ampliou o benefício pancreático da intervenção precoce, com 12,9% dos pacientes apresentando suficiência pancreática. No geral, os resultados em pacientes de 2 a 5 anos foram consistentes com ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos em mundo real com crianças de 6 a 11 anos, adolescentes e adultos.

Avaliação econômica: Foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade para estimar os benefícios à saúde e os custos associados ao uso de ELX/TEZ/IVA em combinação com o tratamento padrão para pacientes com FC de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del.

A estrutura do modelo é a mesma utilizada na avaliação anterior do ELX/TEZ/IVA para pacientes com essa variante, considerada adequada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). O uso de ELX/TEZ/IVA resultou em um ganho mediano de sobrevida incremental não descontado de 35,4 anos em comparação aos melhores cuidados de suporte (MCS). A sobrevida mediana com ELX/TEZ/IVA foi de 71,8 anos comparada a 30,1 anos com MCS. O tratamento também proporcionou 5,8 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) com desconto. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI), considerando desconto de 5% nos resultados de saúde e nos custos, foi de R\$ 763.514 por AVAQ ganho. Os resultados são fortemente impactados pelas taxas de desconto. Como a FC é uma doença crônica ao longo da vida, os custos do tratamento se acumulam ao longo do tempo, mas os benefícios de sobrevida ocorrem mais tarde. Ao adotar 5% de desconto para custos e 1,5% de desconto para resultados de saúde, a RCEI resultante é de R\$ 226.252/AVAQ. O início de ELX/TEZ/IVA com idade de 2 a 5 anos proporciona que os pacientes passem a maior parte de suas vidas (95%) com doença leve, em contraste com 70% quando o tratamento é iniciado aos 6 anos ou mais, destacando a importância da intervenção precoce.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da incorporação do ELX/TEZ/IVA para pacientes de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del. Para reduzir incertezas, a população elegível foi calculada por dois métodos distintos: (i) método de demanda aferida, baseado em dados da Rede Brasileira de Fibrose Cística (REBRAFC) ajustados pela taxa de crescimento populacional do IBGE; e (ii) método epidemiológico, fundamentado na incidência da doença, evolução da coorte e fatores de ajuste populacional. Foram considerados dois cenários de participação de mercado: um mais conservador, iniciando com 85% no Ano 1 e atingindo 95% a partir do Ano 2, e outro mais rápido, com 100% desde o Ano 1. Os impactos orçamentários incrementais em cinco anos são estimados de R\$ 740 milhões a R\$ 778 milhões para a demanda aferida, e de R\$ 972 milhões a R\$ 1,53 bilhão milhões para o método epidemiológico. Caso ambas as novas indicações sejam incorporadas, é oferecido desconto de 1%. Nesse caso, os impactos orçamentários incrementais em cinco anos são estimados entre R\$ 730 milhões e R\$ 768 milhões para a demanda aferida, e entre R\$ 960 milhões e R\$ 1,51 bilhão para o método epidemiológico. A aplicação desse desconto adicional inicial à população já coberta pelo SUS gera economia de R\$ 52,3 milhões em cinco anos.



Recomendações de agências de ATS: A intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA em pacientes de 2 a 5 anos com FC e pelo menos uma variante F508del foi recomendada por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, incluindo a *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC). Em geral, foi reconhecida a relevância do tratamento precoce e as limitações éticas de realizar ensaios comparativos nessa faixa etária.

Considerações finais: Como a FC é uma doença genética incurável, a intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA é essencial para melhorar a carga da doença existente e evitar danos irreversíveis aos órgãos. O ELX/TEZ/IVA é eficaz em todos os desfechos considerados relevantes pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC e seguro para pacientes de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manifestações clínicas da fibrose cística em crianças	21
Figura 2. Cascata fisiopatológica da FC no pulmão	22
Figura 3. Imagens da capacidade funcional residual dos pulmões de indivíduos com FC com menos de 6 anos e controles pareados por idade sem FC	23
Figura 4. Distribuição dos indivíduos com fibrose cística no Brasil por faixa etária (n=4.261)	28
Figura 5. Triagem neonatal e diagnóstico da fibrose cística	30
Figura 6. Sobrevida de pacientes com FC de acordo com a concentração basal de cloreto no suor (mmol/L)	31
Figura 7. Mecanismo de ação dos moduladores da CFTR	33
Figura 8. Programa de desenvolvimento clínico de ELX/TEZ/IVA	35
Figura 9. Valores anormais de LCI _{2,5} na primeira infância são preditores de resultados mais baixos de VEF (<i>FEV – forced expiratory volume in 1 second</i>) na idade escolar	41
Figura 10. Relação entre a concentração de cloreto no suor e (A) variação média absoluta em relação ao ppVEF1 basal na semana 4 e (B) taxa anual de exacerbações pulmonares	43
Figura 11. Número de transplantes pulmonares realizados nos quatro principais centros transplantadores do Brasil e a proporção de procedimentos realizados em pacientes com fibrose cística	46
Figura 12. Os moduladores da CFTR interrompem o ciclo “acúmulo de muco–inflamação”. Quanto mais cedo o paciente for tratado, menores serão os danos estruturais e funcionais resultantes da FC	48
Figura 13. Fluxograma Prisma	58
Figura 14. Diagrama da disposição dos pacientes nas partes A e B do Estudo	59
Figura 15. Alteração absoluta média no LCI _{2,5} desde o início e em cada visita	64
Figura 16. Alteração absoluta média na concentração de cloreto no suor desde o início e em cada visita	65
Figura 17. Análise da resposta à concentração de cloreto no suor por grupo genotípico na semana 24 .	66
Figura 18. Alteração absoluta média no escore z de IMC por idade desde o início e em cada visita	67
Figura 19. Diagrama da disposição dos pacientes nas partes A e B do estudo de extensão	70
Figura 20. Alteração absoluta na função pulmonar (LCI _{2,5} em unidades) por visita	72
Figura 21. Alteração absoluta na função da proteína CFTR (concentração de cloreto no suor em mmol/L) por visita	73
Figura 22. Proporção de pacientes tratados com moduladores da CFTR em ensaios clínicos com concentração de cloreto no suor <60 mmol/L e <30 mmol/L, por faixa etária	82
Figura 23. Esquema do modelo de microsimulação	88

Figura 24. Projeções de sobrevida do caso base, assumindo distribuição de Gompertz – baseada na população do REBRAFC.....	91
Figura 25. Curvas de sobrevida modeladas por genótipo	127
Figura 26. Anos vividos por categoria de ppVEF1 por genótipo.....	128
Figura 27. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA versus MCS - população ponderada	130
Figura 28. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA versus MCS – população ponderada	131
Figura 29. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método de demanda aferida	150
Figura 30. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método epidemiológico	150

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Abreviações de genótipos <i>CFTR</i>	20
Tabela 3. Comparação entre espirometria (VEF1) e índice de depuração pulmonar (LCI _{2,5})	41
Tabela 4. Recomendação de dose para pacientes de 2 a 5 anos de idade	52
Tabela 5. Pergunta estruturada no formato PICOS.....	54
Tabela 6. Critérios para exacerbação pulmonar	60
Tabela 7. Características demográficas e clínicas na linha de base – Parte A do Estudo	61
Tabela 8. Características demográficas e clínicas na linha de base – Parte B do Estudo	62
Tabela 9. Resumo dos resultados de eficácia no ensaio clínico.....	63
Tabela 10. Eventos adversos nas partes A e B do estudo	69
Tabela 11. Características demográficas iniciais dos participantes do estudo de extensão	71
Tabela 12. Aumento na concentração média de elastase-1 fecal	73
Tabela 13. Melhora na inflamação intestinal (concentração de calprotectina fecal) e função pancreática (concentração sérica de tripsinogênio imunorreativo)	74
Tabela 14. Eventos adversos em participantes do estudo de extensão	75
Tabela 15. Risco de viés do estudo de braço único VX20-445-111 (51).....	77
Tabela 16. Certeza da evidência do ensaio clínico segundo a ferramenta GRADE.....	79
Tabela 17. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-efetividade	85
Tabela 17. Percentual de cada genótipo referente à variante F508del do gene <i>CFTR</i> na população de 2 a 5 anos de idade.....	90
Tabela 18. Variáveis preditivas de sobrevida no modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001) (213) e respectivos coeficientes	92
Tabela 19. Inputs do modelo para o aumento agudo do ppVEF1 em relação ao valor basal durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos	99
Tabela 20. Inputs do modelo para a variação anual dependente da idade no ppVEF1	100
Tabela 21. Inputs do modelo para moduladores da <i>CFTR</i> : razão de taxas de exacerbações pulmonares em pacientes recebendo tratamento com ELX/TEZ/IVA	105
Tabela 22. Incidência de diabetes relacionada a FC por pessoa-ano	106
Tabela 23. Taxa anual de descontinuação no tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA.....	107
Tabela 24. Taxas anuais de eventos adversos por comparador para pacientes que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos de idade	111
Tabela 25. Custo anual de tratamento com ELX/TEZ/IVA.....	111
Tabela 26. Custo anual de monitoramento para ELX/TEZ/IVA	112
Tabela 27. Custos anuais de gerenciamento de pacientes com FC de acordo com o grupo de tratamento	115

Tabela 28. Custo de um evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1	116
Tabela 29. Custo do transplante pulmonar e do acompanhamento dos transplantados	117
Tabela 30. Custo por evento adverso	118
Tabela 31. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação da utilidade	121
Tabela 32. Resultados por genótipo para ELX/TEZ/IVA vs. MCS.....	129
Tabela 33. Análises de cenário para ELX/TEZ/IVA vs. MSC.....	129
Tabela 34. Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS - população ponderada.....	130
Tabela 35. Comparação entre iniciar o tratamento entre 2 e 5 anos de idade e a partir dos 6 anos de idade	132
Tabela 36. Relação custo-efetividade incremental das tecnologias incorporadas ao SUS.....	134
Tabela 37. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário	137
Tabela 38. Pacientes ativos com de pelo menos uma variante F508del no REBRAFC	139
Tabela 39. Cálculo do fator de ajuste	140
Tabela 40. População total estimada de 2 a 5 pacientes com a variante F508del (sem considerar o <i>market share</i>) de acordo com o método de demanda aferida	140
Tabela 40. População total estimada de 2 a 5 pacientes com a variante F508del (sem considerar o <i>market share</i>) de acordo com a estimativa epidemiológica	141
Tabela 41. Taxa de acesso a serviços de saúde estimada para cada ano do horizonte temporal.....	142
Tabela 42. Taxa de genotipagem de indivíduos com FC estimada para cada ano do horizonte temporal	142
Tabela 43. Cenário 1 de <i>market share</i> com introdução de ELX/TEZ/IVA	143
Tabela 44. Cenário 2 de <i>market share</i> com introdução de ELX/TEZ/IVA	143
Tabela 45. Cenário atual de <i>market share</i> sem ELX/TEZ/IVA	143
Tabela 46. Custos do MCS utilizados para análise de impacto orçamentário	144
Tabela 47. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método de demanda aferida	144
Tabela 48. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método epidemiológico.....	145
Tabela 49. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA)	146
Tabela 50. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA)	146
Tabela 51. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA)	146

Tabela 52. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA)	146
Tabela 53. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA)	147
Tabela 54. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA)	147
Tabela 55. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida.....	147
Tabela 56. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método epidemiológico.....	148
Tabela 58. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida – desconto adicional de 1%	148
Tabela 59. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método epidemiológico – desconto adicional de 1%	149
Tabela 60. Impacto financeiro do desconto proposto sobre ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante F508del e com 6 anos de idade ou mais	149
Tabela 61. Impacto orçamentário incremental de cinco anos das tecnologias incorporadas ao SUS ...	151
Tabela 59. Estratégias de busca de evidências em bases de dados.	175
Tabela 60. Estudos excluídos na fase de leitura do texto completo.....	178
Tabela 61. Parâmetros utilizados para a análise de sensibilidade determinística na análise de custo-efetividade.....	180
Tabela 62. Parâmetros utilizados para a análise de sensibilidade determinística na análise de custo-efetividade.....	185

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CMTS	Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>
CFQ-R-8D	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-eight dimensions</i>
CFTR	Gene (em itálico) ou proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística
CFTRm	Modulador da CFTR
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DataSUS	Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde
EA	Evento adverso
ECFS	<i>European Cystic Fibrosis Society</i>
ELX/TEZ/IVA	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life - Five Dimension</i>
FC	Fibrose cística
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBEFC	Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística
IMC	Índice de massa corporal
IV	Intravenoso
LCI_{2,5}	<i>Lung Clearance Index</i>

LSN	<i>Upper limit of normal</i>
MCS	Melhores cuidados de suporte
NICE	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PEx	Exacerbação pulmonar
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
ppVEF1	Percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo
AVAQ	<i>Anos de vida ajustados pela qualidade</i>
RCEI	Razão de custo efetividade incremental
REBRAFC	Registro brasileiro de fibrose cística
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i>
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TEZ/IVA	Tezacaftor/ivacaftor

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	3
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	11
SUMÁRIO	13
1 CONTEXTO	17
2 FIBROSE CÍSTICA	20
2.1 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA	20
2.2 CARGA DA DOENÇA	25
2.3 EPIDEMIOLOGIA	27
2.4 DIAGNÓSTICO	29
2.5 TRATAMENTO	31
2.5.1 TRATAMENTO DE CONTROLE DE SINTOMAS OU MELHORES CUIDADOS DE SUPORTE (MCS)	32
2.5.2 MEDICAMENTOS MODIFICADORES DA DOENÇA – MODULADORES DA CFTR	33
2.5.3 DIRETRIZES CLÍNICAS	36
2.5.3.1 PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) DE FIBROSE CÍSTICA (17)	36
2.5.3.2 DIRETRIZES CANADENSES DE CONSENSO CLÍNICO PARA INÍCIO, MONITORAMENTO E INTERRUPÇÃO DE MODULADORES DA CFTR EM PACIENTES COM FC (16)	37
2.5.3.3 EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY (145)	38
2.5.4 MONITORAMENTO INDIVIDUAL DO TRATAMENTO	38
2.5.4.1 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR	40
2.5.4.2 TESTE DE FUNÇÃO DA PROTEÍNA CFTR	42
2.5.5 MONITORAMENTO PÓS-INCORPORAÇÃO	43
2.6 NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS	47
3 INFORMAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA	51
3.1 INFORMAÇÕES TÉCNICAS SOBRE ELX/TEZ/IVA (170)	51
3.2 PREÇO PROPOSTO	53
4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	54
4.1 OBJETIVO	54
4.2 MÉTODOS	54
4.2.1 PERGUNTA DE PESQUISA	54
4.2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	55
4.2.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	55
4.2.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	56

4.2.3 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	56
4.2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	57
4.2.5 EXTRAÇÃO DE DADOS	57
4.2.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	57
4.2.7 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS	57
4.3 RESULTADOS	58
4.3.1 SELEÇÃO DO ESTUDO INCLUÍDO	58
4.3.2 ESTUDO VX20-445-111 (NCT04537793) (51)	59
4.3.2.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	61
4.3.2.2 RESULTADOS DE EFICÁCIA	63
4.3.2.3 RESULTADOS DE SEGURANÇA.....	68
4.3.3 EVIDÊNCIAS ADICIONAIS – ESTUDO 445-112 (EXTENSÃO DO VX20-445-111) (52)	70
4.3.3.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES	71
4.3.3.2 RESULTADOS DE EFICÁCIA	72
4.3.3.3 RESULTADOS DE SEGURANÇA.....	74
4.3.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	75
4.3.5 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	78
4.4 DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	81
5 ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE	85
5.1 OBJETIVO	86
5.2 MÉTODOS	86
5.2.1 PERSPECTIVA	86
5.2.2 HORIZONTE TEMPORAL	87
5.2.3 COMPARADORES	87
5.2.4 TAXA DE DESCONTO E ANÁLISE DE CENÁRIO	87
5.2.5 ESTRUTURA DO MODELO	87
5.2.6 <i>INPUTS</i> DO MODELO.....	90
5.2.6.1 PREVALÊNCIA DE GENÓTIPOS	90
5.2.6.2 MORTALIDADE	90
5.2.6.3 DERIVAÇÃO DA FUNÇÃO DE SOBREVIDA PARA PACIENTES COM FC	91
5.2.6.4 RELACIONANDO CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS À SOBREVIDA.....	92
5.2.6.5 ESTIMATIVA DA SOBREVIDA POPULACIONAL.....	94
5.2.7 CARACTERÍSTICAS BASAIS	94
5.2.7.1 POPULAÇÃO HETEROZIGOTA F/MF	95
5.2.7.2 POPULAÇÃO HOMOZIGOTA F/F	95
5.2.7.3 POPULAÇÃO HETEROZIGOTA F/GATING	96

5.2.7.4	POPULAÇÃO HETEROZIGOTA F/RF	97
5.2.8	PROGRESSÃO DA DOENÇA E EFEITO DO TRATAMENTO.....	97
5.2.8.1	ATUALIZAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	97
5.2.8.2	DESCONTINUAÇÃO E ADESÃO AO TRATAMENTO.....	107
5.2.8.3	TRANSPLANTE DE PULMÃO.....	109
5.2.8.4	EVENTOS ADVERSOS.....	110
5.2.9	USO DE RECURSOS E CUSTOS	111
5.2.9.1	CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO	111
5.2.9.2	CUSTO ANUAL DO MONITORAMENTO DE MODULADORES DA CFTR.....	112
5.2.9.3	CUSTO DE GERENCIAMENTO DA DOENÇA	113
5.2.9.4	CUSTOS DE TRANSPLANTE PULMONAR	116
5.2.9.5	CUSTO DE EVENTOS ADVERSOS	117
5.2.10	MÉTODO DOS VALORES DE UTILIDADE	120
5.2.10.1	UTILIDADE POR REGRESSÃO	120
5.2.10.2	DESUTILIDADE DEVIDO A EXACERBAÇÃO PULMONAR.....	121
5.2.10.3	UTILIDADE INCREMENTAL ESPECÍFICA DO TRATAMENTO	121
5.2.10.4	UTILIDADE APÓS TRANSPLANTE PULMONAR.....	123
5.2.10.5	UTILIDADE DE CUIDADORES.....	123
5.3	ANÁLISE DE CENÁRIOS	124
5.3.1	CENÁRIO 1: SEM DESCONTO PARA CUSTOS OU RESULTADOS EM SAÚDE	125
5.3.3	CENÁRIO 3: DESCONTO DIFERENCIAL (3,5% PARA CUSTOS E 1,5% PARA BENEFÍCIOS) ..	125
5.4	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	126
5.4.1	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA	126
5.4.2	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	126
5.5	RESULTADOS DO ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE	126
5.5.1	VALOR GLOBAL DE ELX/TEZ/IVA PARA A POPULAÇÃO ELEGÍVEL	126
5.5.1.1	SOBREVIDA.....	126
5.5.1.2	GRAVIDADE DA DOENÇA	127
5.5.1.3	RAZÃO DE CURTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL	128
5.5.2	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.....	129
5.5.3	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA	131
5.6	COMPARAÇÃO DE RESULTADOS DE SAÚDE REPORTADOS NA SUBMISSÃO DE ELX/TEZ/IVA ENTRE A PRIMEIRA SUBMISSÃO (PACIENTES COM IDADE ACIMA DE 6 ANOS) E A PROPOSTA ATUAL ...	131
5.7	DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE.....	132
6	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	137
6.1	OBJETIVO	138

6.2	MÉTODOS	138
6.2.1	PERSPECTIVA	138
6.2.2	HORIZONTE TEMPORAL	138
6.2.3	COMPARADOR	138
6.2.4	TAXA DE DESCONTO	138
6.2.5	POPULAÇÃO ELEGÍVEL	138
6.2.6	MARKET SHARE E TAXA DE DESCONTINUAÇÃO	142
6.2.7	USO DE RECURSOS E CUSTOS	143
6.2.8	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	144
6.3	RESULTADOS DO ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	145
6.3.1	POPULAÇÃO E MARKET SHARE.....	145
6.3.2	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL.....	147
6.3.3	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	149
6.4	DISCUSSÃO DO ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	150
7	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	153
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	155
	REFERÊNCIAS	159
	APÊNDICE I	175
	APÊNDICE II	178
	APÊNDICE III - PARÂMETROS CONSIDERADOS PARA A ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DE CUSTO- EFETIVIDADE.....	180

1 CONTEXTO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara, letal, multissistêmica, progressiva e incurável, causada por mutações no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) (1). A função deficiente da proteína CFTR faz com que as células produzam secreções de 30 a 60 vezes mais espessas que o normal, o que leva a danos estruturais em vários órgãos, especialmente nos pulmões e no pâncreas (2). Esses danos progridem ao longo da vida e tornam-se irreversíveis, levando à insuficiência pulmonar e pancreática, complicações frequentes e morte precoce (3,4).

Os danos causados pela FC começam na vida intrauterina e se manifestam na primeira infância, ou seja, antes dos seis anos de idade (5). Como a FC é uma doença genética incurável, a intervenção precoce com moduladores da CFTR é crucial para ajudar a retardar sua progressão e evitar que os danos se tornem irreversíveis. Os moduladores da CFTR representam a única classe terapêutica que atua na causa subjacente da FC. Quanto mais cedo o paciente for tratado, menores serão os danos estruturais e funcionais, modificando o curso natural da doença. Dada a fisiopatologia da FC e a carga precoce desta condição, a primeira infância oferece uma janela de oportunidade para mudar o prognóstico dos pacientes com FC (5).

Aproximadamente 96% dos pacientes com menos de cinco anos apresentam danos estruturais precoces, com perda da função pulmonar (6). O acúmulo de muco causado pela doença leva a danos estruturais e alimenta um ciclo de inflamação e infecção, culminando na perda da função pulmonar. As infecções são recorrentes e crônicas, com 27,2% dos pacientes nessa faixa etária contaminados por *Pseudomonas aeruginosa* (7), o que é um fator de mau prognóstico (8). A perda da função pulmonar progride com a idade, tornando-se mais acentuada a partir da adolescência, podendo levar à necessidade de transplante pulmonar.

Cerca de 85% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática desde o início da vida. Isso ocorre devido ao bloqueio dos ductos pancreáticos, que impede que

as enzimas digestivas alcancem o intestino delgado. Esse bloqueio também causa danos estruturais ao órgão, piorando sua função. A insuficiência pancreática leva à má absorção de nutrientes, risco de desnutrição e/ou comprometimento do crescimento. Até 30% dos pacientes podem desenvolver diabetes, e mais de 83% precisam de reposição de enzimas pancreáticas diariamente em todas as refeições (9–12).

Devido aos sintomas e ao tratamento intenso, a carga da FC é significativa, impactando múltiplos aspectos da qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Há relatos frequentes de sintomas depressivos, distúrbios do sono, absenteísmo, isolamento social e dificuldades econômicas (10,13).

No Brasil, segundo o relatório mais recente do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), estima-se que existam 4.261 indivíduos com FC em acompanhamento ativo, dos quais cerca de 16% têm entre dois e cinco anos de idade. Dentre os pacientes com teste genético positivo, 71,5% tem pelo menos uma variante F508del (14). O tratamento recomendado nas diretrizes nacionais e internacionais envolve o uso precoce de moduladores da CFTR, que melhoram a função e a estabilidade da proteína CFTR defeituosa (15,16).

O tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para crianças entre dois e cinco anos baseia-se exclusivamente no controle de sintomas e infecções (17). Para pacientes com seis anos ou mais, o SUS disponibiliza dois moduladores da CFTR: ivacaftor e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), ambos em forma de comprimido. O ivacaftor é recomendado para pacientes com 9 variantes de *gating*, e o ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del no gene *CFTR*. Evidências clínicas robustas e do mundo real mostram que o ELX/TEZ/IVA representa o tratamento mais transformador disponível para FC no país até o momento (17,18).

Países com sistemas de saúde públicos e universais, como Reino Unido, Canadá e Austrália, ampliaram a recomendação do ELX/TEZ/IVA para pacientes entre dois e cinco anos logo após a aprovação regulatória dos granulados de ELX/TEZ/IVA (19–21). Essa expansão reconhece que a fisiopatologia da doença é constante ao longo da vida, que



pacientes nessa faixa etária já apresentam carga relevante da doença, e também a importância de aproveitar a janela de oportunidade para modificar a história natural da FC.

A apresentação em granulados do ELX/TEZ/IVA foi aprovada pela Anvisa em setembro de 2025. As evidências para pacientes entre dois e cinco anos mostram que o medicamento proporciona melhora rápida e sustentada na função da proteína CFTR, melhora na função pulmonar e pancreática, além de manter um perfil de segurança favorável semelhante ao de outras faixas etárias (22–52). Nesse contexto, a incorporação dos granulados de ELX/TEZ/IVA permite o início precoce do tratamento para pacientes elegíveis, conforme recomendado pelas diretrizes internacionais de tratamento, o que pode resultar em uma mudança significativa no prognóstico da doença e expectativa de vida normal para pessoas que vivem com FC (10,13).

2 FIBROSE CÍSTICA

2.1 Características da doença

PONTOS CHAVE
<ul style="list-style-type: none"> • A FC é uma doença genética multissistêmica rara, letal, progressiva e incurável, causada por uma variante no gene <i>CFTR</i> (1); • Diferentes mutações levam a alterações na proteína CFTR, todas resultando na produção de secreções espessas em diversos órgãos do corpo (2); • O acúmulo de secreções espessas causado pela FC afeta múltiplos órgãos, provocando danos progressivos e alta taxa de letalidade (18,53); • A primeira infância (antes dos seis anos de idade) é uma janela de oportunidade importante para minimizar complicações decorrentes da insuficiência pulmonar e pancreática (3–5);

A FC é uma doença genética rara, letal, multissistêmica, progressiva e incurável, causada por mutações no gene *CFTR* (1). Atualmente, mais de 2.000 variantes do gene *CFTR* são reconhecidas, sendo mais de 300 identificadas no Brasil (7). Independentemente do tipo de variante, indivíduos com FC estão em risco de perda da função pulmonar, hospitalizações frequentes e transplante pulmonar (3,54). Em relação à variante mais prevalente, F508del, é possível adotar as abreviações de genótipos mostradas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Abreviações de genótipos *CFTR*

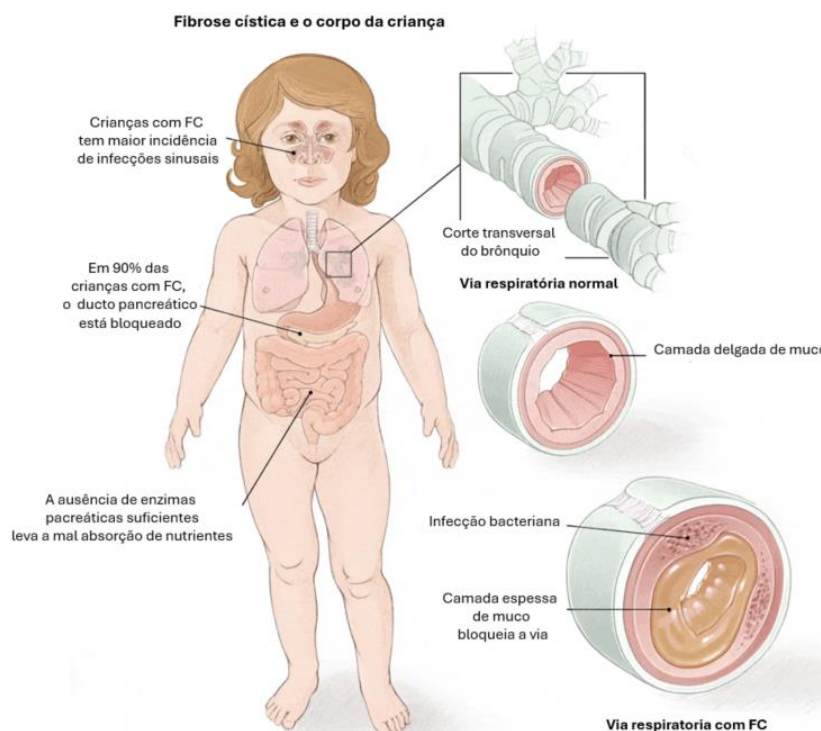
Genótipos	Definição
F508del/F508del (F/F)	Homozigoto para a variante F508del- <i>CFTR</i>
F508del/MF (F/MF)	Heterozigoto para a variante F508del- <i>CFTR</i> e outra variante de função mínima
F508del/RF (F/RF)	Heterozigoto para a variante F508del e uma variante com função residual
F508del/ <i>Gating</i> (F/ <i>Gating</i>)	Heterozigoto para a variante F508del e uma variante de <i>gating</i>

CFTR: gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística.

A função deficiente da proteína CFTR leva ao transporte inadequado de cloreto e outros íons, como sódio e bicarbonato, através das membranas epiteliais. A diminuição da secreção de cloreto aumenta a reabsorção de sódio no espaço celular, o que, por sua vez, aumenta a reabsorção de água. Esse processo resulta em secreções de 30 a 60 vezes mais espessas nos revestimentos epiteliais e secreções mais viscosas nos tecidos exócrinos (2).

A presença de secreções espessas leva à obstrução, inflamação e danos estruturais, especialmente nos pulmões e no pâncreas (18,53). As alterações estruturais e funcionais relacionadas à FC começam na vida intrauterina e se agravam durante a primeira infância, com declínio cumulativo da saúde ao longo do tempo, complicações frequentes e morte precoce (3,4). As alterações mais frequentes na primeira infância, ou seja, antes dos seis anos, incluem anormalidades intestinais, pancreáticas e hepáticas, deficiências nutricionais, déficit de crescimento, anormalidades das vias aéreas, inflamação, disfunção pulmonar, infecções e exacerbações pulmonares (**Figura 1**).

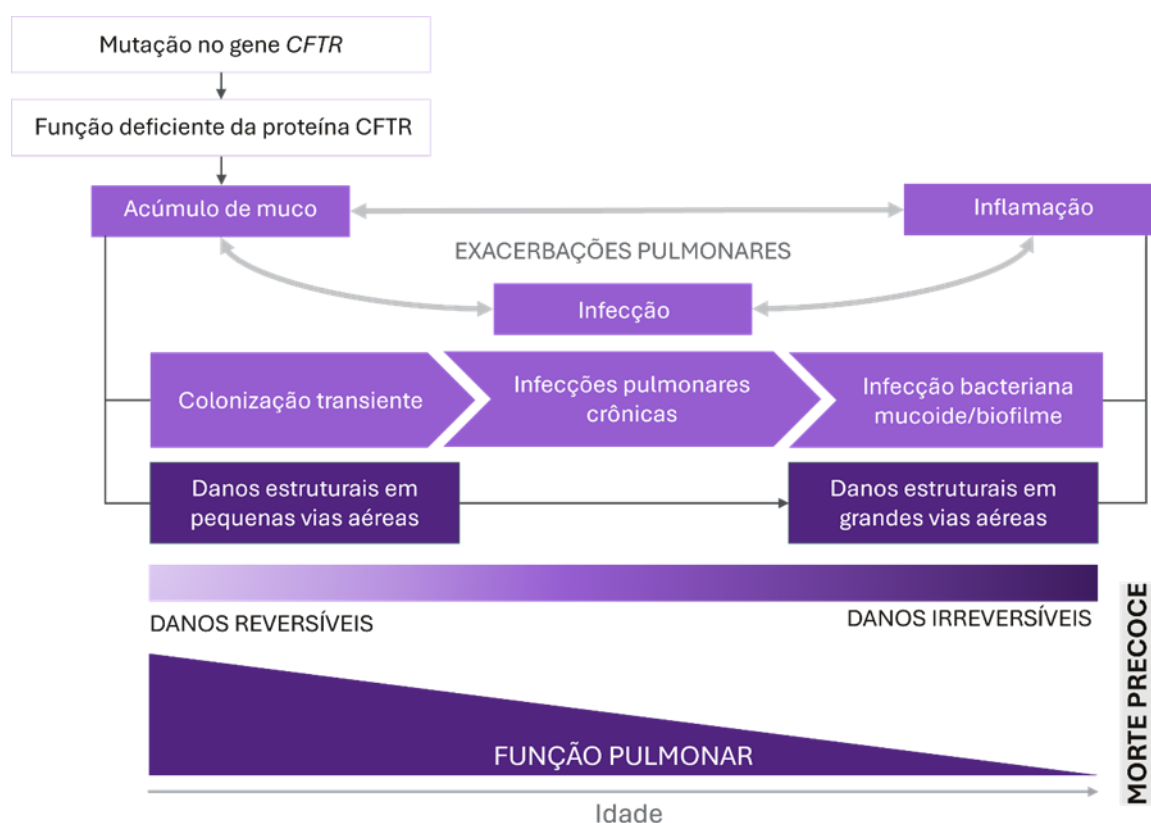
Figura 1. Manifestações clínicas da fibrose cística em crianças



Fonte: Adaptado de breathetoday.org (55)

A principal causa de complicações e mortalidade em pacientes com FC é a perda progressiva da função pulmonar. A obstrução das vias aéreas pelo acúmulo de muco espesso impede a eliminação normal de patógenos retidos, levando à inflamação e infecção crônicas (56,57). A inflamação também promove a secreção de muco, que é retido cronicamente, predispondo o organismo a mais inflamação e infecção (18). Esse ciclo de “acúmulo de muco–inflamação–infecção” inicialmente causa danos às vias aéreas pequenas, que podem ser reversíveis, mas pode progredir para as vias aéreas grandes e tornar-se irreversível com o tempo (**Figura 2**) (57–60).

Figura 2. Cascata fisiopatológica da FC no pulmão



FC: fibrose cística; CFTR: gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística.

Fonte: Elaborado a partir de Proesmans et al. (2008) (56), Ratjen et al. (2008) (61), Somayaji et al. (2017) (57) and Starner et al. (2005) (8).

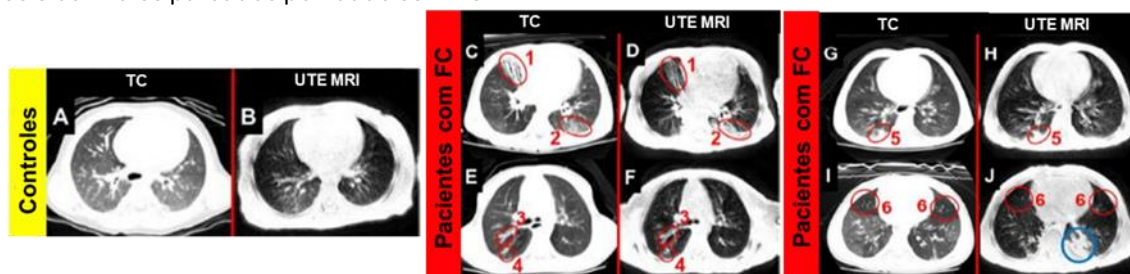
A contaminação bacteriana é frequente, mesmo em crianças sem sintomas respiratórios (62). Aproximadamente 47% das crianças até três anos apresentam infecção bacteriana (63). *Pseudomonas aeruginosa* foi identificada em 27,2% dos pacientes com menos de cinco anos no país (7). A colonização crônica por esse

patógeno está associada à queda mais rápida da função pulmonar e pior sobrevida, especialmente devido à capacidade da bactéria de formar biofilmes e desenvolver resistência a antibióticos (**Figura 3**) (8). Além disso, a carga bacteriana e viral aumenta a produção de células imunológicas pró-inflamatórias, mas pacientes com FC apresentam deficiência de células imunológicas anti-inflamatórias. Esse desequilíbrio desencadeia inflamação crônica do trato respiratório (64), que prejudica a função pulmonar e causa danos estruturais permanentes (65).

As exacerbações pulmonares são períodos de piora da saúde respiratória, incluindo aumento agudo dos sinais e sintomas de infecção e piora da função pulmonar (**Figura 3**) (66). A frequência das exacerbações pulmonares aumenta conforme a doença progride (67,68) e está correlacionada com o declínio progressivo da função pulmonar ao longo dos anos (69).

Os danos estruturais pulmonares na FC frequentemente se manifestam em idade precoce, com muitos bebês apresentando alterações morfológicas já no diagnóstico (3,5). Essas anormalidades podem ser identificadas antes mesmo do início dos sintomas da doença pulmonar. A **Figura 3** mostra uma série de imagens de TC e RM de crianças com FC, entre 33 e 47 meses, e controles pareados por idade sem FC (72). As imagens mostram achados importantes, incluindo bronquiectasias, que são dilatações irreversíveis dos brônquios de grande calibre.

Figura 3. Imagens da capacidade funcional residual dos pulmões de indivíduos com FC com menos de 6 anos e controles pareados por idade sem FC



Nota: 1 = bronquiectasia; 2 = opacidade em vidro fosco; 3 = espessamento da parede brônquica; 4 = impactação mucóide; 5 = consolidação; 6 = aprisionamento aéreo. Os círculos vermelhos indicam a presença de anormalidades pulmonares (tipos 1–6). O círculo azul indica atelectasia acumulada relacionada à anestesia (ou seja, colapso parcial do pulmão). Abreviações: FC = fibrose cística; TC = tomografia computadorizada; RM UTE = ressonância magnética com tempo de eco ultracurto.
 Fonte: Adaptado de Roach et al. (2016) (72).

Esse dano progride durante os anos pré-escolares, às vezes de forma oligossintomática ou com anormalidades visíveis em radiografias de tórax e espirometrias. Um estudo com crianças brasileiras com idade mediana de aproximadamente três anos mostrou que cerca de 96% dos pacientes apresentavam danos estruturais precoces, com perda da função pulmonar (6). Na idade escolar, de 60% a 80% das crianças apresentam bronquiectasias e/ou aprisionamento de gás/hipoperfusão, além de anormalidades na função pulmonar (70). A progressão da doença leva à insuficiência respiratória crônica, sendo que metade dos transplantes pulmonares até os 18 anos é decorrente da FC (71,72).

Cerca de 85% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática antes do primeiro ano de vida, devido ao bloqueio dos ductos pancreáticos, que impede que as enzimas digestivas alcancem o intestino delgado. Esse bloqueio também causa danos estruturais ao órgão, o que piora sua função (9,17,62,63,73). Isso resulta em má absorção de nutrientes, causando comprometimento do crescimento, deficiências nutricionais e desnutrição (74). Estima-se que 20% dos adolescentes e até 50% dos adultos desenvolvam diabetes relacionada à FC (DRFC), decorrente dos danos estruturais ao pâncreas (11).

Bebês com FC frequentemente apresentam ganho de peso reduzido e dobras cutâneas do tríceps mais finas, apesar da ingestão calórica elevada. A má absorção de gorduras e proteínas leva a níveis mais baixos de nitrogênio ureico e albumina no sangue, que são essenciais para o crescimento e a saúde (74,75). A má absorção de ácidos graxos, vitaminas lipossolúveis e minerais essenciais pode resultar em anemia, osteoporose, danos neurológicos, erupções cutâneas e distúrbios hemorrágicos devido à coagulação sanguínea comprometida (76–78). O estado nutricional está diretamente relacionado à taxa de crescimento, condição pulmonar e sobrevida (79–82).

Como a FC é uma doença genética sem cura, a intervenção precoce com moduladores da CFTR é crucial para desacelerar a progressão da doença, evitando que os danos se tornem irreversíveis. Quanto mais cedo o paciente for tratado, menores serão os danos

estruturais e funcionais causados pela FC, modificando seu curso natural. Dada a fisiopatologia da FC e a carga precoce desta condição, a primeira infância oferece uma janela de oportunidade para mudar o prognóstico dos pacientes com FC (5).

2.2 Carga da doença

PONTOS CHAVE

- A FC leva ao maior uso de recursos de saúde e morte precoce, principalmente por causas respiratórias (3,54,83);
- 1 em cada 3 internações por FC no SUS ocorre em pacientes com menos de 6 anos de idade (54);
- 50% dos pacientes têm indicação de transplante pulmonar ao longo da vida (72);
- 1 em cada 4 mortes por FC ocorre antes dos 4 anos de idade (85);
- A idade média de morte dos pacientes brasileiros é de apenas 21,5 anos (84);
- As manifestações da FC reduzem a qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores (85–87);
- Cuidadores de pacientes com FC sofrem impacto ocupacional e financeiro significativo (88–91).

A perda progressiva da função pulmonar é a principal causa de complicações e mortalidade precoce em pacientes com FC (3). Um estudo utilizando os bancos de dados do Departamento de Informática do SUS (DataSUS) identificou um aumento de 8% no número de pessoas com FC no Sistema de Informações Ambulatoriais entre 2015 e 2019, sendo que aproximadamente 49% dessa população era composta por pacientes com menos de 12 anos. Como resultado, o número de internações registradas no Sistema de Informações Hospitalares aumentou 12% no mesmo período. A maioria das internações (>80%) foi decorrente de manifestações pulmonares. Mais de 30% das internações ocorreram em pacientes com menos de 6 anos de idade (54).

Dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística demonstram que a carga da doença se estabelece de forma precoce, já na fase pré-escolar. Em crianças brasileiras de 2 a 5 anos, independentemente do status de variante F508del, observam-se déficits nutricionais persistentes, alto uso de terapia de reposição enzimática pancreática (≥85–90%) e necessidade frequente de terapias respiratórias, como mucolíticos e antibióticos inalatórios. Adicionalmente, mais da metade dessas crianças apresenta ao

menos uma exacerbação pulmonar por ano, evidenciando envolvimento pulmonar clínico relevante desde os primeiros anos de vida. Esses achados indicam que, mesmo em idades precoces, a FC já impõe impacto clínico significativo e consumo contínuo de recursos de saúde, reforçando a importância de estratégias de diagnóstico, monitoramento e intervenção precoce para modificar o curso da doença e evitar a progressão de danos cumulativos ao longo da vida (92).

Sabe-se que a FC é o diagnóstico de base de metade dos transplantes realizados em pessoas com até 18 anos no Brasil, e que 50% dos pacientes com FC terão indicação para o procedimento ao longo da vida (72). O transplante pulmonar não cura a FC e reflete a falta de opções terapêuticas para a doença. As complicações são frequentes, com rejeição do enxerto ocorrendo em 20% a 30% dos casos (93,94). Em 2021, 12% das mortes ocorreram devido a complicações do transplante (7).

Estima-se que até 25% dos pacientes brasileiros com FC morram antes dos 4 anos de idade, sendo que doenças do trato respiratório são responsáveis por 77% dos casos (84). Em 2021, a idade média de morte dos pacientes brasileiros foi de apenas 21,5 anos (84). Em comparação, no mesmo ano, a idade média de morte nos EUA foi de 33,9 anos e no Reino Unido de 38 anos (73,95).

As manifestações clínicas têm impacto direto na qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores. Há relatos frequentes de sintomas depressivos e de ansiedade (85–87) e distúrbios do sono (96,97), que podem levar à piora da qualidade de vida, baixo desempenho escolar, desatenção e problemas de humor e comportamento (98). O regime de tratamento da FC pode demandar de 2 a 3 horas por dia (aproximadamente 75 horas por mês) (99–101), com muitos pacientes descrevendo a rotina como intensiva, invasiva e fisicamente exaustiva (87).

O estudo prospectivo NEMO está avaliando a qualidade de vida de crianças na primeira infância e seus cuidadores. Aproximadamente 88,0% das crianças de 3 a 5 anos completaram o número mínimo de itens para pontuação dos domínios do Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Pré-escolar. Em geral, as pontuações

medias foram menores entre as crianças do que as relatadas pelos cuidadores. Todos os domínios tiveram pontuações medianas inferiores a 85, sendo as pontuações mais baixas relatadas para os domínios de Sobrecarga do Tratamento, Funcionamento Emocional, Sintomas Respiratórios e Funcionamento Digestivo. Esses resultados ressaltam a alta carga da doença na vida das crianças (102).

Além disso, há um impacto ocupacional significativo para o cuidador, caracterizado por absenteísmo, perda de produtividade e comprometimento da renda familiar. O cuidado informal, prestado por familiares, é substancial, com dedicação de ≥ 21 horas até 75 horas por semana (88–91). A sobrecarga das mães de crianças com FC está relacionada às preocupações com o futuro dos filhos, à sensação de incapacidade de cuidar deles, aos custos e despesas impostos à família, além da ansiedade ao pensar na progressão da doença e no medo da dor dos filhos (86).

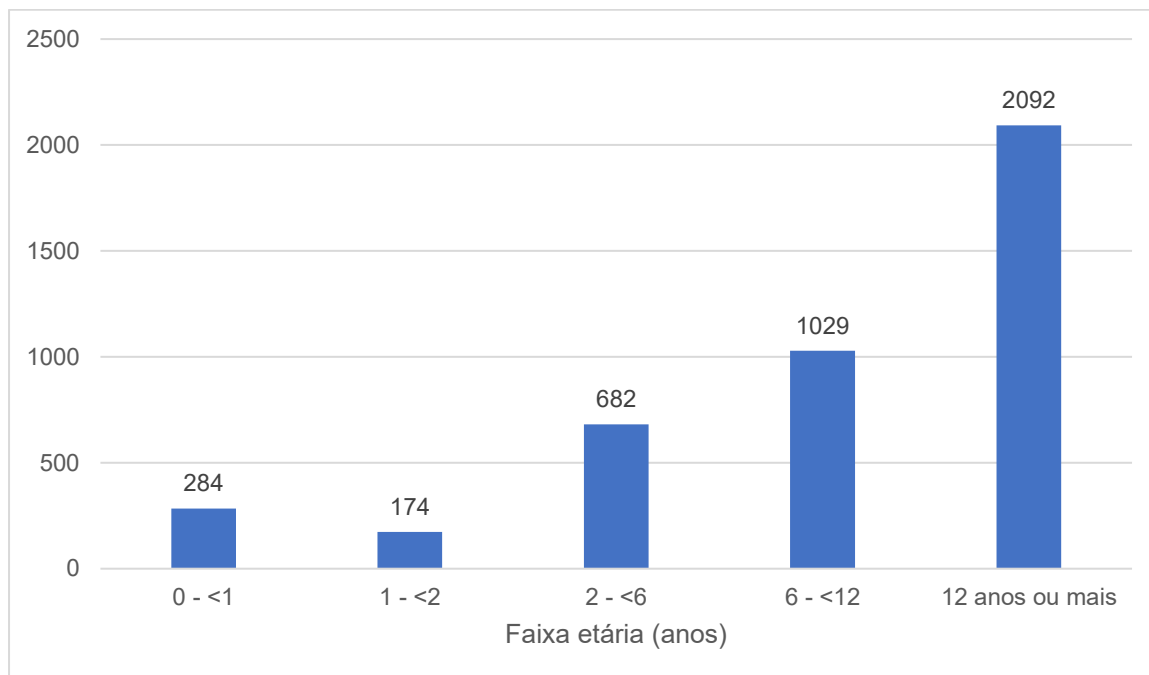
2.3 Epidemiologia

PONTOS CHAVE

- Estima-se que existam 4.261 pacientes com FC com pelo menos um acompanhamento nos centros de referência nos últimos três anos (14);
- Destes, 93,4% realizaram teste genético, com variantes identificadas em 95,6% (14)
- 70,5% dos pacientes com teste genético positivo possuem ao menos uma cópia da variante F508del (14);
- Segundo o REBRAFC (2025), estima-se que existam 492 crianças entre dois e cinco anos com ao menos uma variante F508del (14).

Estima-se que a FC afete mais de 160.000 pessoas no mundo, das quais aproximadamente 65% são diagnosticadas com a Doença (103). De acordo com o estudo “Caracterização Genética da População com Fibrose Cística no Brasil”, com dados do REBRAFC, até 1º de abril de 2025 havia 4.261 pacientes registrados com pelo menos um acompanhamento em centros de referência nos últimos três anos. Cerca de 17% dos pacientes tinham 2 a 5 anos de idade (14) (**Figura 4**).

Figura 4. Distribuição dos indivíduos com fibrose cística no Brasil por faixa etária (n=4.261)



Fonte: Relatório GBEFC (2025) (14).

Dos 4.261 pacientes, a pesquisa genotípica foi realizada em 93,9% (n = 3.999), com variantes identificadas em 95,6% (n = 3.825). Entre esses pacientes, 71,5% apresentavam pelo menos uma variante F508del (14). Estima-se que havia 492 crianças com idade entre dois e cinco anos com ao menos uma variante F508del (14).

Com mais de 10 anos de existência, o REBRAFC tem sido responsável por fornecer dados demográficos, epidemiológicos e clínicos precisos sobre a FC no Brasil, tornando-se a principal fonte de informação epidemiológica sobre a doença e oferecendo previsibilidade quanto ao número de pacientes (demanda aferida).

2.4 Diagnóstico

PONTOS CHAVE

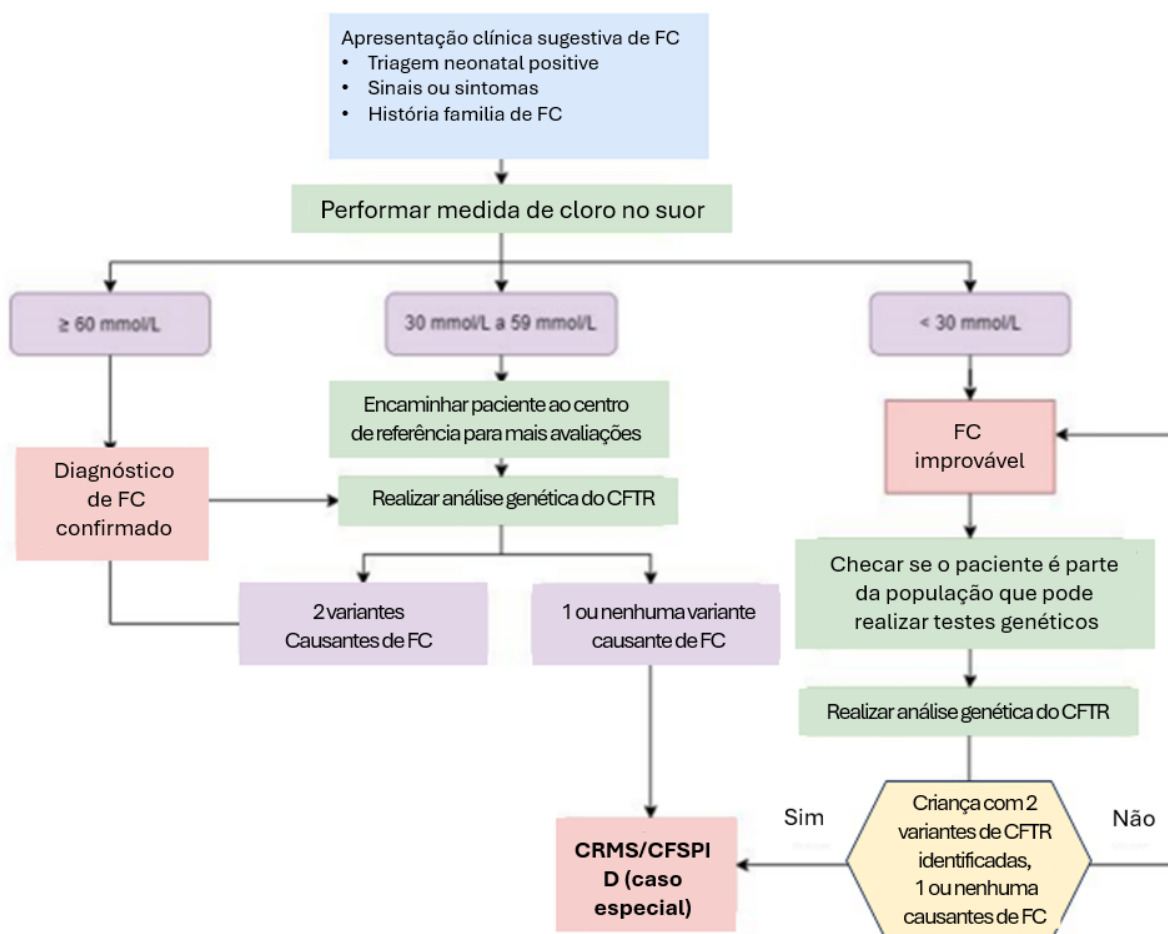
- Na triagem neonatal, o teste do pezinho inclui FC;
- Após triagem neonatal positiva ou suspeita clínica de FC, o diagnóstico é feito pelo teste do cloro no suor ou genotipagem (17);
- O teste do suor é uma medida quantitativa que diagnostica FC e relaciona-se com a gravidade da doença.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC, o diagnóstico baseia-se na triagem neonatal ou suspeita clínica devido a manifestações sugestivas, independentemente do histórico familiar. A FC é confirmada pelo teste do suor, valores iguais ou superiores a 60 mmol/L de cloro confirmam o diagnóstico, e pela análise molecular do gene CFTR, a presença de duas variantes patogênicas em alelos diferentes confirma o diagnóstico (17).

A FC está na lista de doenças triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde (109). O algoritmo de triagem neonatal identifica recém-nascidos com risco da doença (110) por meio da quantificação da tripsina imunorreativa sérica. Se dois níveis estiverem elevados (positivo), realiza-se o teste do suor para confirmar o diagnóstico (**Figura 5**) (17).

Após um teste do suor positivo (≥ 60 mmol/L em amostras) ou inconclusivo (30-59 mmol/L), recomenda-se que o paciente realize um teste genético (**Figura 5**) para identificar variantes *CFTR* patogênicas ou provavelmente patogênicas (17,111). Além de ser um método de confirmação diagnóstica, o teste genético é essencial para identificar pacientes elegíveis ao uso de moduladores da CFTR, medicamentos específicos já recomendados pelo PCDT (17). A genotipagem é fornecida pela Vertex, que se compromete a fornecê-la até que o exame esteja amplamente disponível no SUS.

Figura 5. Triagem neonatal e diagnóstico da fibrose cística



^aPacientes com resultado positivo da triagem neonatal e níveis de cloreto no suor abaixo de 30 mmol/L são improváveis de receber um diagnóstico de fibrose cística. Contudo, em indivíduos com manifestações clínicas sugestiva de FC que apresentam resultado positivo da triagem neonatal e níveis de cloreto no suor abaixo de 30 mmol/L, testes genéticos podem ser realizados para confirmação diagnóstica

^bCrianças devem ter da triagem neonatal positiva para serem considerados caso especial

FC: fibrose cística; TIR: tripsina imunorreativa.

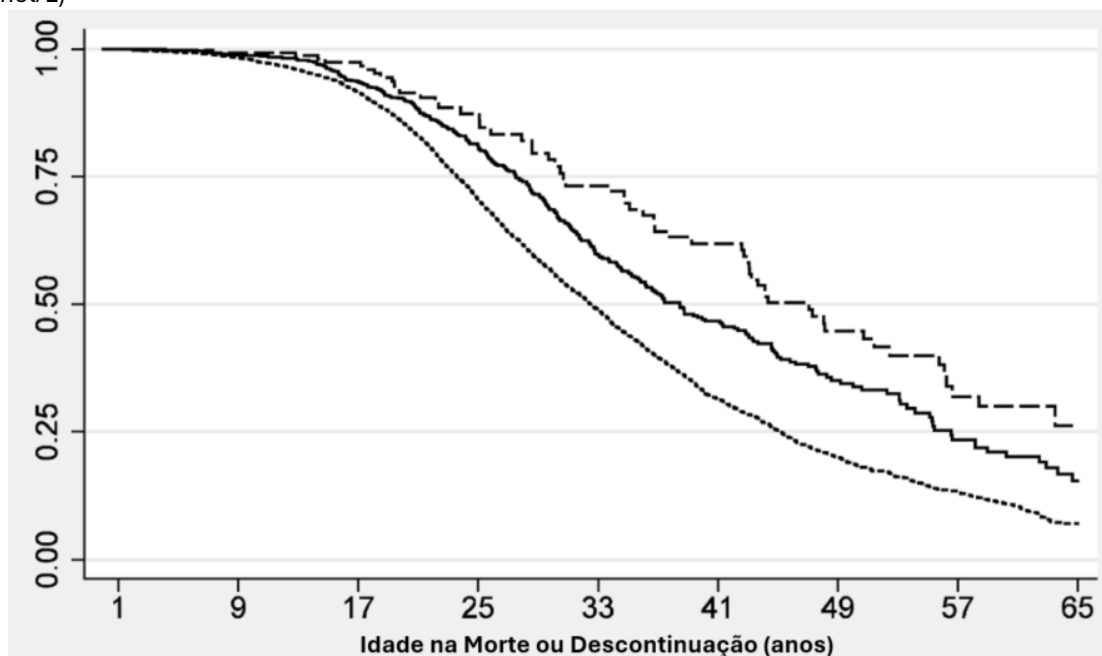
Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística (2024) (17).

Segundo o relatório mais recente do REBRAFC (dados de 2009 a 2021), as principais condições para diagnóstico de FC no Brasil foram: sintomas respiratórios persistentes (52,95%); triagem neonatal (39,10%); déficit de crescimento ou desnutrição (34,74%); e esteatorreia ou evidência fecal de má absorção (32,24%). Além disso, a idade mediana ao diagnóstico é de 0,64 anos, sendo maior em indivíduos não diagnosticados pela triagem neonatal (4,24 anos) (7).

O teste de cloreto no suor, além de ser o padrão-ouro para o diagnóstico (112), indica a gravidade da FC (105). Em geral, indivíduos com variantes *CFTR* que não causam FC, ou com apenas uma variante causadora de FC (portadores), são geralmente

assintomáticos e apresentam concentrações de cloreto no suor <30 mmol/L. Por outro lado, manifestações mais graves da doença foram observadas em pessoas com concentrações ≥ 80 mmol/L (função mínima de CFTR). Enquanto isso, concentrações entre ≥ 60 e 80 mmol/L (função residual de CFTR) estão mais associadas à manutenção da função pancreática exócrina, menor taxa de declínio do percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (ppVEF1), maior índice de massa corporal (IMC) e maior sobrevida (**Figura 6**) (113).

Figura 6. Sobrevida de pacientes com FC de acordo com a concentração basal de cloreto no suor (mmol/L)



Fonte: Adaptado de McKone (2015) (105).

2.5 Tratamento

PONTOS CHAVE

- Os moduladores da proteína CFTR mudaram significativamente o prognóstico e a história natural da doença, atuando na causa subjacente da FC (114–124);
- Entre os moduladores da CFTR, a combinação tripla com ELX/TEZ/IVA é o tratamento mais avançado, recomendado para uso preferencial nas diretrizes nacionais e internacionais (125);
- A intervenção precoce com moduladores da CFTR é essencial para melhorar o prognóstico da doença, evitando danos irreversíveis, necessidade de transplante e morte (4,126);

PONTOS CHAVE

- No Brasil, o ELX/TEZ/IVA é disponibilizado pelo SUS para crianças a partir de 6 anos com pelo menos uma variante F508del (127);
- As diretrizes canadenses, por sua vez, recomendam que o uso do ELX/TEZ/IVA seja iniciado o mais cedo possível (a partir dos dois anos de idade), com o objetivo de atenuar a progressão da doença e melhorar o estado clínico (125).

Atualmente, não há cura para a FC. Os tratamentos existentes são divididos principalmente em duas categorias: (i) controle de sintomas, tratamento conservador ou adjuvante (melhores cuidados de suporte, MCS), e (ii) moduladores da proteína CFTR, que atuam na causa subjacente da FC (53). A intervenção precoce com moduladores da CFTR é essencial para retardar a progressão da doença e suas complicações, como a necessidade de transplante pulmonar (4,126).

2.5.1 Tratamento de controle de sintomas ou melhores cuidados de suporte (MCS)

As terapias baseadas em sintomas, também conhecidas como MCS, visam controlar os sintomas, preservar a função pulmonar e melhorar o estado nutricional do paciente (53). Pacientes com FC necessitam de medicamentos inalatórios diários para desobstruir as vias aéreas, como broncodilatadores e dornase alfa, além de solução salina hipertônica nebulizada, medicamentos para erradicar/controlar infecções pulmonares, como azitromicina e tobramicina, e medicamentos para controlar a inflamação das vias aéreas, como anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides (inalatórios e sistêmicos) (17).

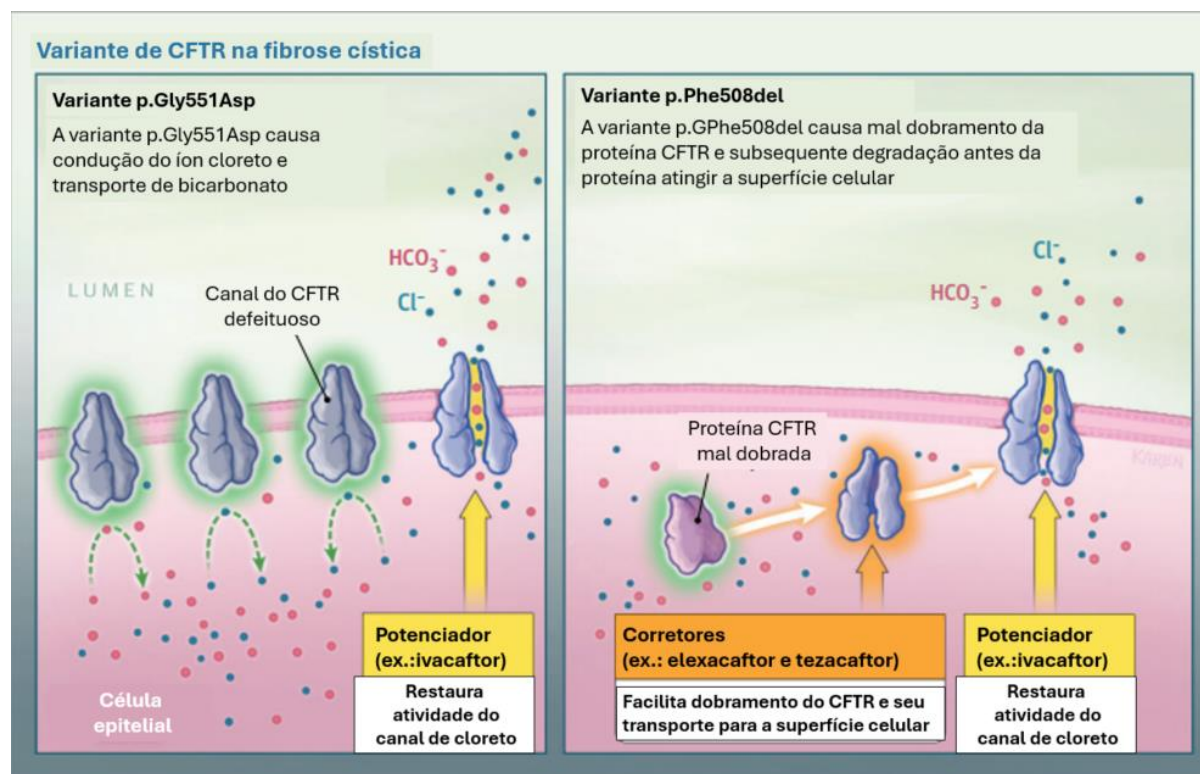
Medidas não farmacológicas, como fisioterapia respiratória e ventilação não invasiva, são importantes para mobilizar secreções pulmonares e melhorar a oxigenação. O monitoramento nutricional também é crucial, e a suplementação de enzimas digestivas, bem como o aumento da ingestão calórica, são frequentemente incorporados à dieta desses pacientes. Em casos de insuficiência pancreática, é indicada a suplementação oral de enzimas com proteases, lipases e amilases em todas as refeições (17).

2.5.2 Medicamentos modificadores da doença – Moduladores da CFTR

Os moduladores da CFTR administrados por via oral representaram uma mudança de paradigma no tratamento da FC e atualmente são o padrão de cuidado para pessoas elegíveis (128). Esses medicamentos atuam na causa subjacente da FC, seja aumentando a quantidade de proteína CFTR ou melhorando sua função (15,16).

Essa classe de medicamentos inclui os potenciadores (ivacaftor), que melhoram a abertura do canal CFTR e requerem a presença da proteína CFTR na superfície celular para funcionar, e os corretivos (lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor), que melhoram a entrega da proteína CFTR à superfície celular por meio de processamento e transporte aprimorados. Os corretivos são usados em combinação com um potenciador de CFTR para tratar pacientes com variantes que afetam tanto a quantidade quanto a função da proteína CFTR, como a variante F508del (128,129). O mecanismo de ação dos moduladores da CFTR está ilustrado na **Figura 7**.

Figura 7. Mecanismo de ação dos moduladores da CFTR

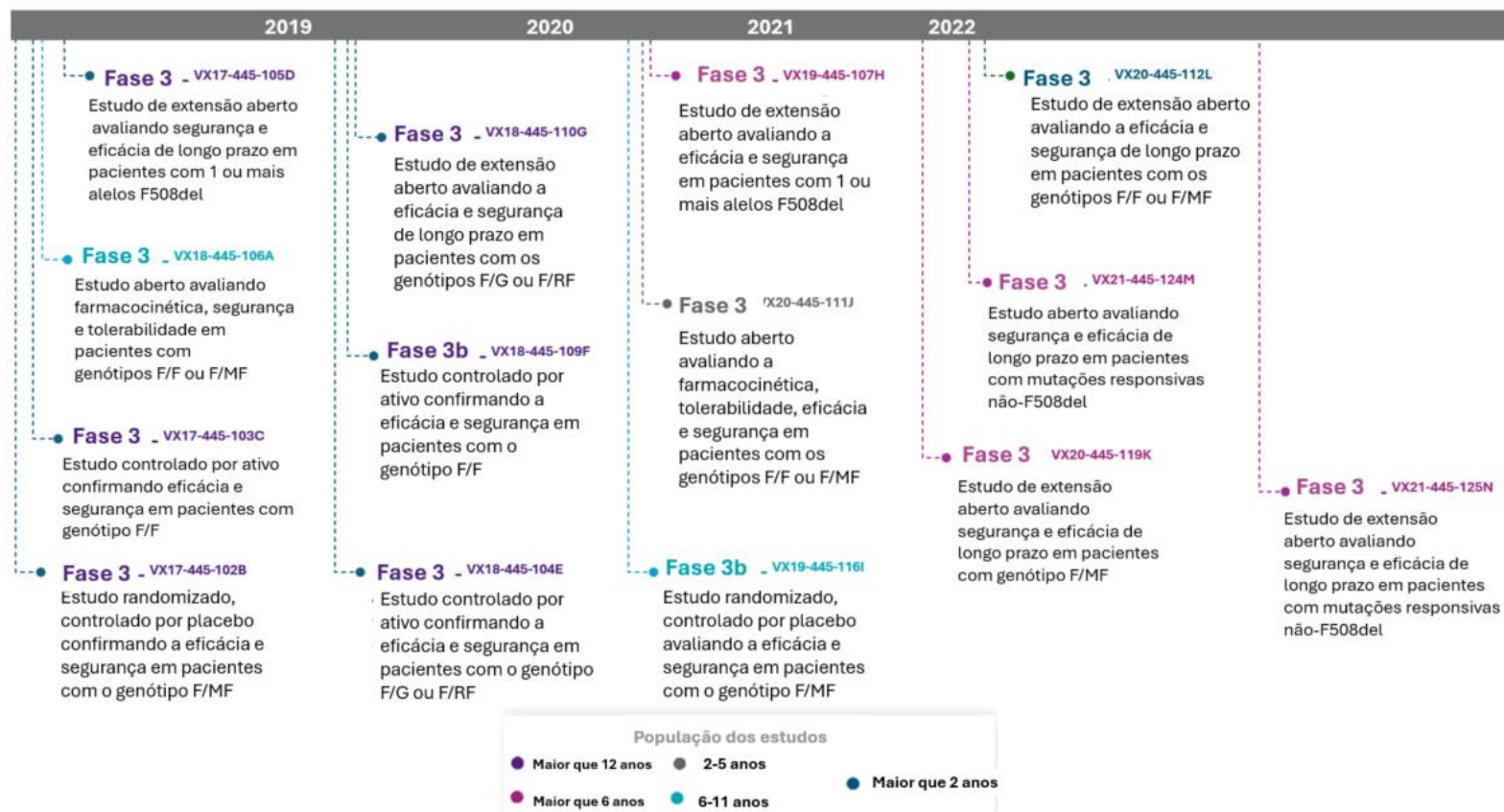


A variante Gly551Asp (G551D) é uma variante de *Gating* coberta pela bula do ivacaftor (130,131). O ELX/TEZ/IVA é indicado para pacientes com pelo menos uma variante Phe508del (F508del) a partir dos 2 anos de idade, e também para pacientes com 271 variantes não-F508del a partir dos 6 anos de idade (131).

Fonte: Adaptado de Ong e Ramsey (2023) (1).

A terapia tripla com ELX/TEZ/IVA transformou o cenário de cuidado clínico na FC (132), e foi incorporada ao SUS, em sua forma farmacêutica de comprimido, para pacientes com 6 anos ou mais. O plano de desenvolvimento clínico do ELX/TEZ/IVA é extenso e robusto, especialmente no contexto de doenças raras. Diversos ensaios clínicos foram conduzidos, tanto com grupo comparador placebo quanto com tratamento ativo (**Figura 8**). Com o objetivo de garantir a segurança dos pacientes, o desenvolvimento começou com estudos em pacientes com 12 anos ou mais, avançou para pacientes entre 6 e 11 anos, e mais recentemente, para pacientes entre 2 e 5 anos. Consistentemente, os estudos mostraram melhora significativa em desfechos relevantes para FC, incluindo aumento expressivo da função pulmonar e da função da proteína CFTR, redução na ocorrência de exacerbações pulmonares e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde (22–50).

Figura 8. Programa de desenvolvimento clínico de ELX/TEZ/IVA



F/F: Homozigoto para F508del-CFTR; F/G: Heterozigoto para F508del-CFTR com uma variante de controle; F/MF: Heterozigoto para F508del-CFTR com variante de função mínima; F/RF: Heterozigoto para F508del-CFTR com variante de função residual.

Fontes: A.Zemanick et al. (2021) (37); B. Middleton et al. (2019) (44); C. Heijerman et al. (2020) (46); D. Griese et al. (2022) (133); E. Barry et al. (2021) (47); F. Sutharsan et al. (2022) (38); G. Chmiel et al. (2022) (134); H. Wainwright et al. (2022) (135); I. Mall et al. (2022) (50); J. Goralski et al. (2023) (51); K. ClinicalTrials.gov (136); L. ClinicalTrials.gov (137); M. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (138); N. EU Clinical Trials Register (139).

Diversos estudos em mundo real, utilizando dados de registros de pacientes, também confirmaram e ampliaram os benefícios da terapia com ELX/TEZ/IVA. A melhora significativa na função pulmonar, obtida logo após o início do tratamento, é mantida, quando o esperado para FC é o declínio ao longo do tempo (116). No maior e mais longo estudo em mundo real até o momento, houve uma redução de 79% na incidência de exacerbações pulmonares, 74% na incidência de internações e 85% no número de transplantes pulmonares realizados (140).

Outros estudos baseados em registros mostraram que os resultados de função pulmonar são consistentes ou até melhores do que os observados em ensaios clínicos. No estudo TransformCF (Dinamarca), após 12 meses de ELX/TEZ/IVA, a variação média no ppVEF1 foi de +13,0 (141). O estudo Trajectory (Dinamarca) mostrou um aumento de 1,7 unidades no Índice de Depuração Pulmonar ($LCI_{2,5}$) em pacientes pediátricos após 12 meses de tratamento (142). O estudo Longitude (Reino Unido) mostrou um aumento de 10,2 no ppVEF1. Também foram observadas redução de 64,7% na taxa de exacerbações pulmonares, aumento de IMC em 1,7 kg/m^2 , redução de infecções pulmonares e baixo número de transplantes pulmonares e óbitos (143).

A intervenção precoce com moduladores da CFTR é essencial para melhorar o prognóstico da doença, evitando complicações, necessidade de transplante e morte (4,126). Diretrizes recentes recomendam a transição de pacientes em monoterapia ou terapia dupla para a terapia tripla com ELX/TEZ/IVA. Essa recomendação se deve à melhora significativa nos resultados clínicos, além de destacar a importância de iniciar ELX/TEZ/IVA precocemente, devido à irreversibilidade da progressão da doença (15,16,144,145).

2.5.3 Diretrizes clínicas

2.5.3.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Fibrose Cística (17)

O PCDT para FC foi atualizado em 2024 pelo Ministério da Saúde. As novas diretrizes incluem orientações que abrangem tanto o tratamento medicamentoso quanto não

medicamentoso de indivíduos com FC (18). Quanto aos moduladores da CFTR, manteve-se a recomendação para uso de ivacaftor no tratamento de pacientes acima de seis anos com variantes *gating* (Classe III) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. A terapia tripla, com ELX/TEZ/IVA, foi incorporada para tratamento de pacientes acima de seis anos com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR. Em caso de variantes sobrepostas (presença de uma variante F508del com uma variante Classe III), o PCDT orienta que pacientes que não estejam em tratamento iniciem com a terapia tripla ELX/TEZ/IVA. Se o paciente já estiver usando ivacaftor e apresentar falha terapêutica, conforme tempo de tratamento e critérios de descontinuação, deve-se mudar para ELX/TEZ/IVA (17).

2.5.3.2 Diretrizes canadenses de consenso clínico para início, monitoramento e interrupção de moduladores da CFTR em pacientes com FC (16)

De acordo as diretrizes publicadas em 2024, o uso de ELX/TEZ/IVA deve ser iniciado o mais cedo possível (a partir dos dois anos de idade), com o objetivo de atenuar a progressão da doença e melhorar o estado clínico. O documento afirma que “a introdução precoce do tratamento é capaz de reverter a progressão da doença, como restaurar a função pancreática, e a intervenção com moduladores da CFTR deve ser iniciada mesmo antes do desenvolvimento de sintomas clínicos significativos ou da queda da função pulmonar” (16).

Além disso, as diretrizes reforçam que todos os pacientes elegíveis para monoterapia (ivacaftor) ou terapia dupla (lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor) devem ter a oportunidade de transição para a terapia tripla com ELX/TEZ/IVA. Isso proporciona benefícios clínicos adicionais aos pacientes, e o uso de ELX/TEZ/IVA traz vantagens para pacientes com FC que possuem ao menos uma variante responsiva ao medicamento no gene *CFTR*, com base em dados clínicos e/ou *in vitro* (16).

2.5.3.3 European Cystic Fibrosis Society (145)

Em suas diretrizes publicadas em 2023, a European Cystic Fibrosis Society (ECFS) afirma que a terapia tripla com ELX/TEZ/IVA pode ser mais eficaz e abrange mais perfis genéticos do que as terapias duplas (146). A ECFS destaca que há evidência robusta para o uso de ivacaftor e ELX/TEZ/IVA em pacientes com FC com variantes elegíveis, enquanto a evidência para terapia dupla é menos consistente. Além disso, alguns pacientes tratados com ivacaftor podem ser elegíveis para terapia tripla se sua segunda variante for F508del, com dados de ensaios clínicos sugerindo benefícios adicionais. A decisão de transição para ELX/TEZ/IVA deve ser individualizada, equilibrando o benefício adicional potencial com o risco de eventos adversos (EAs) (146).

ELX/TEZ/IVA foi aprovado para uso em crianças entre dois e cinco anos de idade na Europa em novembro de 2023 (147), e portanto não estava disponível no momento da elaboração dessas diretrizes, que foram enviadas para publicação em outubro de 2023 e publicadas em janeiro de 2024.

2.5.4 Monitoramento individual do tratamento

PONTOS CHAVE

- O PCDT de FC recomenda o monitoramento de pacientes em uso de moduladores da CFTR, e entre os parâmetros clínicos recomendados está a função pulmonar medida por ppVEF1 (espirometria) em pacientes a partir de 5 anos (17);
- A espirometria não é recomendada para pacientes com menos de 6 anos, pois exige cooperação para respiração forçada e não é sensível aos danos nas pequenas vias aéreas, mais prevalentes nessa faixa etária (148–150);
- A função da proteína CFTR, medida pelo teste de cloreto no suor, é o principal desfecho para avaliar a resposta clínica aos moduladores da CFTR em crianças de 2 a 5 anos (148–150);
- Estudos demonstraram correlação estatística entre a restauração da proteína CFTR (representada pela redução na concentração de cloreto no suor) e a melhora da função pulmonar (aumento no ppVEF1) (113).

Segundo o PCDT, a resposta terapêutica deve ser monitorada regularmente, com avaliações clínicas a cada dois ou três meses, incluindo verificação das doses dos medicamentos, uso correto do nebulizador, eventos adversos etc. Também é recomendada a coleta periódica de secreções respiratórias para cultura, com triagem anual para micobactérias e fungos em pacientes com escarro ou evolução clínica desfavorável (17).

Para avaliar a saúde respiratória, o PCDT recomenda realizar espirometria pelo menos duas vezes ao ano a partir dos cinco anos de idade. Para pacientes em uso de moduladores da CFTR, recomenda-se o teste de cloreto no suor entre 3 e 12 meses após o início do tratamento. Considera-se falha terapêutica quando, após 12 meses, **não** forem atingidas as metas de eficácia (abaixo), ou seja, para que seja considerado sucesso terapêutico o paciente precisa apresentar pelo menos um dos critérios (17).

- Estabilização ou aumento do VEF1 em relação ao valor anterior;
- Redução no número de exacerbações pulmonares e internações em relação ao ano anterior;
- Ausência de melhora ou estabilização dos sintomas respiratórios;
- Ausência de melhora no estado nutricional, medido pelo IMC adequado à idade, salvo outra explicação;
- Redução na concentração de cloreto no suor de 20% ou mais, ou 20 mmol/L, em relação ao teste pré-modulador.

As diretrizes canadenses de consenso clínico recomendam que, para identificar resposta ao tratamento, o paciente deve estar em uso de moduladores da CFTR por pelo menos um ano. As principais respostas a serem monitoradas são: melhora da função pulmonar medida por VEF1; prevenção e redução no número de exacerbações pulmonares; estabilização da função pulmonar ao longo do tempo (ou seja, atenuação do declínio habitual da função pulmonar); redução ou estabilização dos sintomas respiratórios; ausência de piora ou melhora do estado nutricional e do crescimento; melhora nos escores de qualidade de vida; e redução na concentração de cloreto no

suor (16). Para a ECFS, o monitoramento da resposta terapêutica por meio de medidas clínicas pode auxiliar na definição dos regimes de dosagem. A diretriz menciona que a medição do $LCI_{2.5}$ pode ser informativa em pacientes com FC que apresentam espirometria normal ($ppVEF1 > 90\%$), e que o teste de suor repetido fornece evidência do efeito do tratamento sobre a atividade da proteína CFTR (145).

2.5.4.1 Testes de função pulmonar

A medida de espirometria mais amplamente utilizada na FC é o $ppVEF1$. Esse parâmetro determina o volume máximo de ar exalado durante o primeiro segundo de uma respiração forçada e é calculado comparando o $VEF1$ medido com o $VEF1$ médio de uma população saudável de mesma idade, altura, etnia e sexo. Assim, quanto menor o $ppVEF1$, pior a função pulmonar (151).

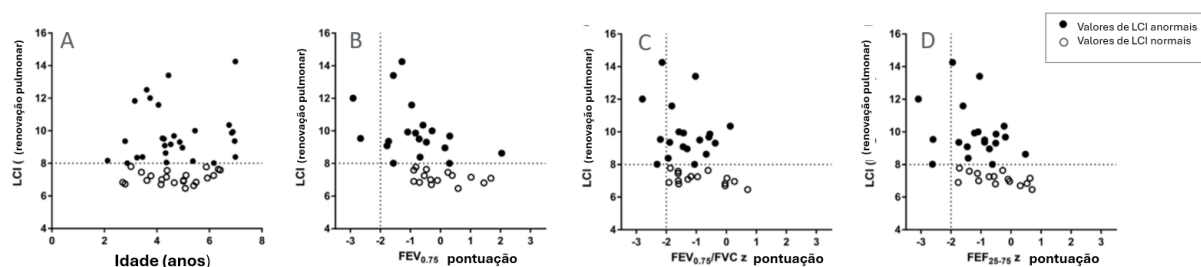
A espirometria não é realizada rotineiramente em pacientes com menos de seis anos. Isso se deve à baixa sensibilidade para avaliar danos nas pequenas vias aéreas, mais prevalentes nessa faixa etária (148), e principalmente às limitações inerentes à técnica. A espirometria exige respiração forçada, sendo um procedimento desafiador para crianças pequenas, podendo requerer sedação e manipulação mecânica do tórax (148–150,152) **(Tabela 2)**.

Por outro lado, o $LCI_{2.5}$ é capaz de detectar a distribuição desigual da ventilação nas pequenas vias aéreas, resultante do estreitamento causado por inflamação ou acúmulo de muco (149). O $LCI_{2.5}$ é definido como o número de exalações necessárias para reduzir a concentração de gás inerte a 1/40 (ou 2,5%) da concentração inicial (153). Assim, quanto maior o LCI , piores os danos e a função pulmonar. É uma técnica simples, não invasiva e reproduzível em bebês e crianças pequenas (149). No entanto, poucos centros de referência em FC utilizam essa técnica na prática clínica, sendo mais aplicada em ensaios clínicos (154) **(Tabela 2)**.

A sensibilidade para detectar alterações estruturais pulmonares em pacientes com FC entre 5 e 19 anos foi de 85–94% para o $LCI_{2.5}$ e de 19–26% para o $VEF1$ (155). Além disso,

resultados anormais de LCI durante os anos pré-escolares são preditivos de resultados anormais de espirometria na idade escolar ($r = 0,60-0,63$; $p < 0,001$) (156) (**Figura 9**). Também há correlação entre LCI e risco de exacerbações pulmonares ($p < 0,001$) (157) e com achados de tomografia computadorizada de alterações pulmonares ($r = -0,54$; $p = 0,001$) (158) (**Tabela 2**).

Figura 9. Valores anormais de $LCI_{2,5}$ na primeira infância são preditores de resultados mais baixos de VEF (*FEV – forced expiratory volume in 1 second*) na idade escolar



Fonte: Adaptado de Hardaker et al. (2019) (156).

Tabela 2. Comparação entre espirometria (VEF1) e índice de depuração pulmonar ($LCI_{2,5}$)

Espirometria (VEF1)	Índice de depuração pulmonar ($LCI_{2,5}$)
Amplamente utilizada na prática clínica e em ensaios clínicos	Ainda não incorporada à prática clínica no Brasil e na maior parte dos países, sendo utilizada como um instrumento de pesquisa
Não é sensível aos danos nas pequenas vias aéreas, que ocorrem precocemente na doença pulmonar da FC	Sensível à doença precoce das pequenas vias aéreas, antes do declínio perceptível do VEF1 (92,93), com resultados anormais na primeira infância considerados preditores de valores mais baixos de VEF1 na idade escolar
Pode ser difícil para crianças pequenas e pode exigir sedação e manipulação mecânica do tórax	Requer apenas respiração passiva em volume corrente e pode ser realizada em bebês e crianças pequenas, sem necessidade de sedação ou manipulação mecânica
Os valores de VEF1 geralmente não se correlacionam com avaliações mais detalhadas da gravidade da doença pulmonar, como imagens de tomografia computadorizada	Correlaciona-se com o risco de exacerbações pulmonares em pacientes com FC e com a detecção de alterações pulmonares por tomografia computadorizada

FC: fibrose cística; $LCI_{2,5}$: índice de depuração pulmonar; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

2.5.4.2 Teste de função da proteína CFTR

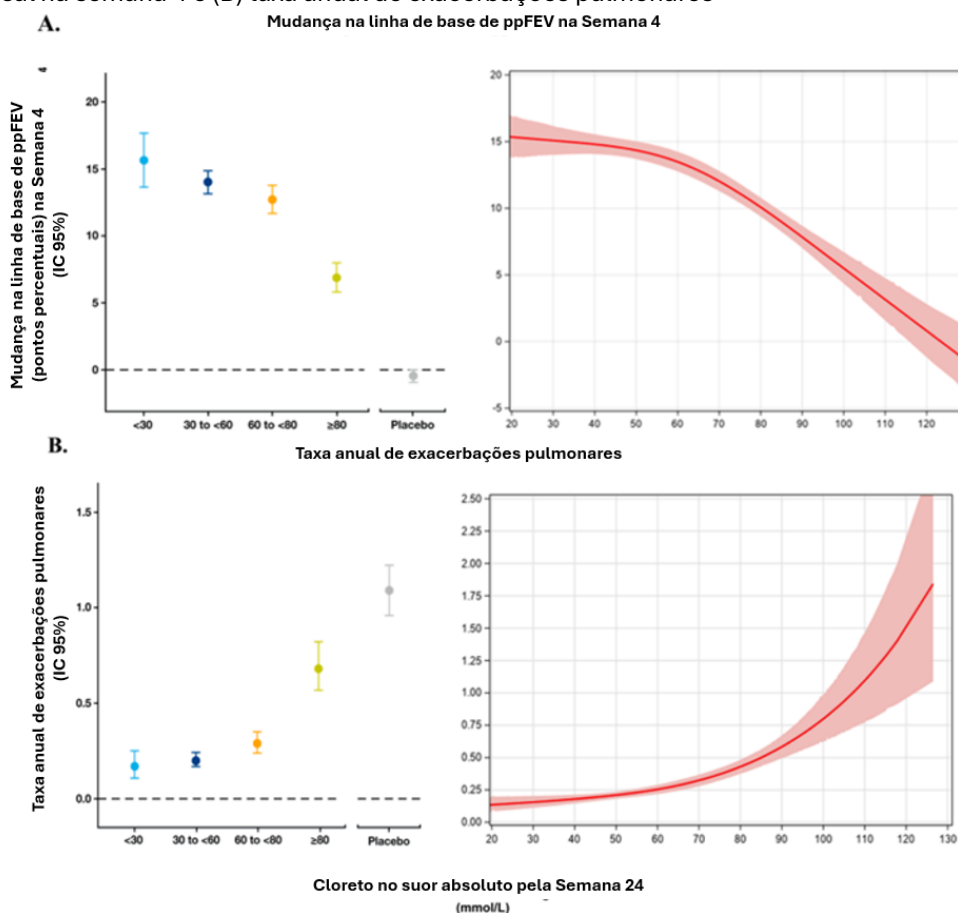
A função da proteína CFTR é fundamental para o transporte de íons nas células epiteliais, e sua atividade pode ser medida pelo teste de cloreto no suor (112,159). A CFTR é um canal de cloreto epitelial, expresso em diversos órgãos, incluindo pulmões, pâncreas, outros órgãos gastrointestinais e o sistema reprodutor. Portanto, o teste de cloreto no suor reflete a disfunção do tecido epitelial em todos os órgãos afetados pela FC, não apenas nas glândulas sudoríparas (113).

Em crianças com menos de seis anos, que não são elegíveis para espirometria devido à dificuldade de realizar a técnica de respiração forçada, o teste do suor é uma ferramenta objetiva e acessível para medir a resposta do paciente aos moduladores da CFTR. Estudos demonstraram que concentrações mais baixas de cloreto no suor (<30 mmol/L) estão correlacionadas com melhores desfechos clínicos, como aumento do IMC e redução de exacerbações pulmonares (113). Além disso, a concentração de cloreto no suor apresenta baixa variabilidade intra-paciente, tornando-se um parâmetro confiável para o monitoramento terapêutico em ensaios clínicos (160) (113).

Uma análise agrupada de pacientes em uso de moduladores da CFTR em ensaios clínicos de fase 3 demonstrou a importância do teste de cloreto como desfecho clínico que deve ser avaliado no monitoramento do tratamento. Valores mais baixos de cloreto no suor após 23 semanas de tratamento estão associados a melhores resultados de ppVEF1, redução nas taxas de exacerbações pulmonares (**Figura 10**), e melhora na qualidade de vida e no IMC (113).

Em resumo, a função da proteína CFTR, medida pelo teste de cloreto no suor, é o desfecho mais confiável e sensível para avaliar a resposta clínica aos moduladores da CFTR em crianças de dois a cinco anos

Figura 10. Relação entre a concentração de cloreto no suor e (A) variação média absoluta em relação ao ppVEF1 basal na semana 4 e (B) taxa anual de exacerbações pulmonares



ppFEV1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo.
 Fonte: Adaptado de Zemanick and collaborators (2025) (113).

2.5.5 Monitoramento pós-incorporação

PONTOS CHAVE
<ul style="list-style-type: none"> • ELX/TEZ/IVA foi incorporado com condição de monitoramento clínico e econômico ; • O monitoramento clínico está em andamento, com o primeiro relatório previsto para o primeiro semestre de 2026 ; • Dados publicados e não publicados de centros brasileiros de FC têm demonstrado consistentemente os resultados transformadores de ELX/TEZ/IVA .

ELX/TEZ/IVA foi incorporado condicionalmente, sujeito a monitoramento clínico e econômico (161). O “Plano de Monitoramento do Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®)” foi aprovado pela Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado. Ele inclui a avaliação da estimativa e adequação da população tratada, avaliação de desfechos

clínicos, avaliação de segurança, avaliação econômica, e a avaliação da implementação da tecnologia no SUS. O Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) está coletando dados para o monitoramento clínico pós-incorporação.

No SUS, o tratamento da FC geralmente é realizado em ambulatórios de pneumologia ou pediatria, que constituem centros de referência em FC, embora a maioria deles (60%) não seja habilitada como serviço especializado ou de referência (17). O Relatório Anual de 2021 do REBRAFC descreveu dados de 52 centros de FC distribuídos em 22 estados (7). Atualmente, 55 centros foram mapeados, e apenas os estados do Amapá e Tocantins não possuem centro de referência. A grande maioria (75%) dos centros está localizada em capitais, e apenas seis estados brasileiros possuem centros em cidades do interior. Em relação à população atendida, 53% tratam pacientes pediátricos e 22% adultos; os 25% restantes não possuem estrutura que permita a separação entre as populações pediátrica e adulta.

Para viabilizar o monitoramento clínico pós-incorporação, foi criada uma interface específica no REBRAFC para coleta de dados antes e após o início do tratamento com ELX/TEZ/IVA. Serão coletados desfechos críticos, como ocorrência de óbito ou transplante pulmonar, função pulmonar, função da proteína CFTR (concentração de cloreto no suor), ocorrência de exacerbações pulmonares e interrupção do tratamento com suas causas. O primeiro relatório de monitoramento clínico estará disponível no primeiro semestre de 2026 (162). No entanto, desde a aprovação regulatória, estudos avaliando pacientes brasileiros em uso de ELX/TEZ/IVA foram publicados.

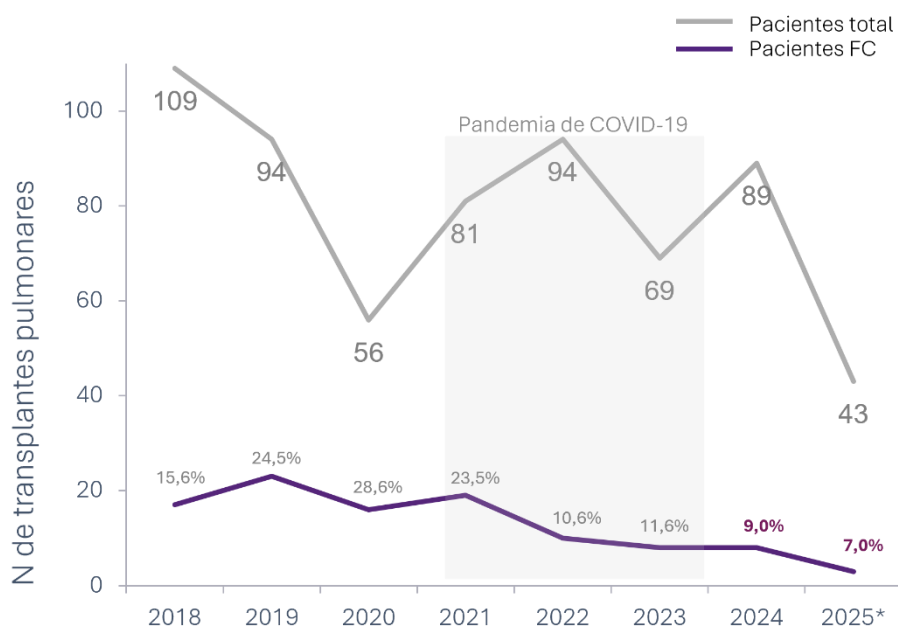
Um estudo avaliou 22 pacientes adultos, todos com insuficiência pancreática, sendo 15 (68,2%) com doença pulmonar avançada e 12 (54,5%) em oxigenoterapia domiciliar contínua. Após 6 meses de tratamento com ELX/TEZ/IVA, os pacientes apresentaram melhora média de 14,2% no ppVEF1 e redução significativa no número médio de episódios de exacerbação pulmonar por ano, redução de 91,6% na necessidade de oxigênio suplementar, além de melhorias significativas no IMC, na função da proteína CFTR e na qualidade de vida relacionada à saúde (163).

Um estudo avaliou 39 pacientes pediátricos (idade média de 11,7 anos) que estavam em uso de ELX/TEZ/IVA há pelo menos três meses. Os resultados foram analisados antes e após seis meses de uso. Observou-se aumento no escore z de peso, melhora na função da proteína CFTR (de 93,2 para 40,4 mmol/L de cloreto no suor) e redução significativa nas exacerbações pulmonares (69,3%, com perfil de segurança manejável. A variação mediana foi de 6 pontos percentuais (75,5% a 81,5%), um resultado que deve ser interpretado com cautela. O modesto aumento mediano do VEF1 observado, provavelmente reflete o período de acompanhamento relativamente curto para alguns pacientes e os valores basais de VEF1 que não estavam gravemente comprometidos em muitos participantes. Os autores destacam que o acesso limitado aos serviços de teste de função pulmonar nas cidades de origem dos pacientes, bem como os desafios técnicos para realização do exame devido à idade, foram fatores que contribuíram para limitações quanto às conclusões sobre esse desfecho (164).

Uma análise realizada nos quatro centros de transplante pulmonar responsáveis por 90% dos procedimentos no país — Icor (SP), Einstein (SP), HCPA (RS) e Santa Casa de Porto Alegre (RS) — mostrou redução no número de encaminhamentos de indivíduos com FC para transplante pulmonar, sendo que três desses centros relataram a retirada de alguns pacientes da lista após o início do tratamento com ELX/TEZ/IVA. No período de 2018/2019 (pré-pandemia), em média, 129 pacientes foram incluídos na lista por ano, dos quais 29 tinham FC (22,5%). Já no período de 2024/2025, 124 pacientes foram listados, sendo apenas 13 com FC (10,5%) — uma redução de 53% no número de indivíduos com FC entre os pacientes incluídos na lista (166).

Quanto aos transplantes pulmonares realizados, no período de 2018/2019, uma média de 102 pacientes foi transplantada por ano, dos quais 20 tinham FC (19,6%). No período de 2024/2025, em média 88 pacientes foram transplantados, sendo apenas 7 com FC (8,0%) — uma redução de 59% no número de indivíduos com FC entre os transplantados (**Figura 11**). Também houve uma redução de 83% no número de óbitos por FC entre pacientes na lista de espera para transplante (6 pacientes/ano em 2018/2019 vs. 1 paciente/ano em 2024/2025) (166).

Figura 11. Número de transplantes pulmonares realizados nos quatro principais centros transplantadores do Brasil e a proporção de procedimentos realizados em pacientes com fibrose cística



Fonte: apresentação do resumo aceito no 21º Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia (166)

No Instituto Fernandes Figueira (RJ), que atende mais de 200 pacientes pediátricos, desde a disponibilização de ELX/TEZ/IVA houve uma redução de 84,8% nas internações e de 100% na mortalidade entre os pacientes elegíveis (167). Resultados ainda não publicados também demonstram os efeitos transformadores do tratamento. No Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que atende aproximadamente 300 pacientes, observou-se uma redução de 69% nas exacerbações pulmonares e de 200% no uso de antibióticos intravenosos (IV) em pacientes com doença pulmonar avançada. No Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que atende mais de 200 pacientes adultos, 70% dos pacientes foram retirados da lista de espera para transplante pulmonar e houve uma redução de 92% no número de pacientes em uso de oxigenoterapia.

2.6 Necessidades não atendidas

PONTOS CHAVE

- A FC inicia seus danos ainda na vida intrauterina e progride ao longo do tempo, manifestando-se desde a primeira infância (<6 anos) (3,4,6);
- A FC afeta diversos órgãos do corpo, especialmente os pulmões e o pâncreas, e os danos tornam-se irreversíveis com o tempo (3,4);
- Embora a FC possa ser clinicamente silenciosa em crianças, a primeira infância oferece uma janela de oportunidade para mudar o prognóstico da doença (5);
- Como a FC é uma doença genética sem cura, a intervenção precoce é crucial para ajudar a desacelerar sua progressão, que geralmente leva à insuficiência pulmonar e pancreática (16);
- Pacientes com mais de seis anos e pelo menos uma variante F508del têm acesso à combinação ELX/TEZ/IVA pelo SUS, que proporciona resultados transformadores (168,169);
- A apresentação em granulados de ELX/TEZ/IVA, recentemente aprovada pela Anvisa, permite a intervenção precoce, a partir dos dois anos de idade, com a terapia mais avançada para FC disponível no país, prevenindo assim que os danos causados pela doença se tornem irreversíveis ao longo do tempo (170).

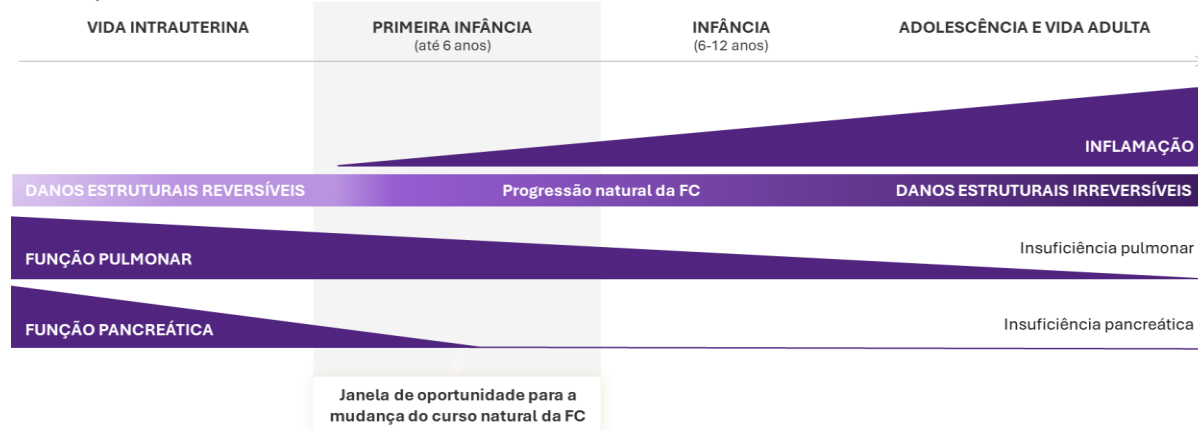
A FC é uma doença genética rara, letal, multissistêmica, progressiva e incurável (1), que leva ao alto uso de recursos de saúde (54). A fisiopatologia da doença é constante ao longo da vida. Os danos estruturais ocorrem em diversos órgãos, especialmente nos pulmões e no pâncreas, iniciam-se na vida intrauterina, acumulam-se e tornam-se irreversíveis com o tempo (3,4).

Antes dos seis anos, quase todos os pacientes já apresentam danos estruturais nos pulmões, com perda de função (6), mesmo na ausência de sintomas. Uma proporção significativa de pacientes apresenta infecções e colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, o que é um fator de mau prognóstico (7,63). Em relação ao pâncreas, a grande maioria das crianças já necessita de suplementação enzimática em todas as refeições, embora os dados do registro brasileiro nessa faixa etária identifiquem a existência de déficit nutricional importante, corroborando um pior prognóstico. . O uso de recursos de saúde também é relevante, com mais de 30% das internações ocorrendo

nessa faixa etária (171). Por fim, estima-se que até 25% dos pacientes brasileiros com FC morram antes dos quatro anos de idade, sendo que doenças do trato respiratório são responsáveis por 77% dos casos (84). Esses achados evidenciam que a progressão da doença e o impacto sobre o sistema de saúde se iniciam muito precocemente, em uma fase em que as opções terapêuticas não modificam o curso da doença, reforçando uma clara necessidade médica não atendida.

Apesar da carga da doença existente, a primeira infância oferece uma janela única de oportunidade para mudar o prognóstico dos pacientes com FC (5). A intervenção precoce com moduladores da CFTR é crucial para ajudar a desacelerar a progressão da doença, evitando que os danos estruturais se tornem irreversíveis e modificando seu curso natural (16) **(Figura 12)**.

Figura 12. Os moduladores da CFTR interrompem o ciclo “acúmulo de muco–inflamação”. Quanto mais cedo o paciente for tratado, menores serão os danos estruturais e funcionais resultantes da FC



Fonte: Elaboração própria com base em Starnes TD, et al. 2005 (8) and Ramsey (172)

O uso de moduladores da CFTR em idade precoce está associado a múltiplos benefícios para o paciente, como melhora da estrutura e função pulmonar, redução da inflamação e infecção das vias aéreas, prevenção de novos episódios de exacerbações pulmonares e desenvolvimento esperado para a idade (4,173–175). Um estudo em mundo real demonstrou que pacientes que iniciam o tratamento com modulador da CFTR em idade mais jovem obtêm maior benefício clínico. O estudo foi realizado com pacientes em uso de ivacaftor, o modulador da CFTR com maior tempo de mercado e um dos componentes da terapia tripla ELX/TEZ/IVA (173).

Nesse estudo, pacientes do Registro da Fundação de FC dos EUA, tratados entre 2012 e 2018, foram divididos em subgrupos com base na idade de início do tratamento (seis a dez, 11 a 15, 16 a 20 e 21 a 25 anos). As respostas à terapia foram comparadas entre os que iniciaram o tratamento mais jovens e os que iniciaram mais tarde, ao longo de um ano, na mesma idade cronológica (173). Pacientes que iniciaram o tratamento com ivacaftor entre seis e dez anos apresentaram ppVEF1 médio significativamente maior do que aqueles que iniciaram o tratamento em idade mais avançada, em todas as comparações entre faixas etárias (6 a 10 anos = 101,82; 11 a 15 anos = 96,09; 16 a 20 anos = 80,65; 21 a 25 anos = 74,40). Iniciar ivacaftor entre seis e dez anos foi associado a uma redução de 52% nas taxas de exacerbações pulmonares em comparação com aqueles que iniciaram entre 11 e 15 anos. Assim, fica evidente que os benefícios clínicos de longo prazo são maiores quando o tratamento é iniciado o mais cedo possível, antes que ocorram danos potencialmente irreversíveis (173).

Um estudo comparou crianças de dois a cinco anos, dos registros de FC dos EUA e do Reino Unido, com variantes de *gating*, que usaram ivacaftor, com um grupo controle paralelo homocigoto para a variante F508del e com um grupo histórico com variantes de *gating* que não usaram modulador da CFTR. A duração média do uso de ivacaftor foi de 5,2 anos nos EUA e 3,7 anos no Reino Unido. Para pacientes com FC em ambos os países, observou-se redução na ocorrência de exacerbações pulmonares, aumento de peso e IMC, além de reduções nas internações, suplementação enzimática pancreática e prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* entre os que usaram ivacaftor, em comparação com os grupos não tratados (homocigotos para F508del) e históricos (com variante de *gating* sem tratamento com modulador da CFTR). Esses resultados reforçam os benefícios de longo prazo da introdução precoce de moduladores da CFTR na progressão da FC (176).

Outro estudo em mundo real demonstrou o efeito benéfico da intervenção precoce com moduladores da CFTR na progressão da FC. Crianças de dois a cinco anos do registro da Sociedade Europeia de FC que iniciaram lumacaftor/ivacaftor foram pareadas e comparadas com dois grupos controle que não usaram modulador da CFTR: (i) uma

coorte pareada heterozigota para F508del e uma variante de função mínima (coorte F/MF) e (ii) uma coorte pareada com genótipo F/F de países sem acesso comercial ao lumacaftor/ivacaftor (coorte F/F) (177).

Após média de 23 e 23,3 meses de uso de lumacaftor/ivacaftor, nos grupos pareados com pacientes F/MF e F/F, respectivamente, foram observados melhores resultados de IMC e percentis de altura e peso para os pacientes em uso de lumacaftor/ivacaftor, em comparação com as coortes F/MF e F/F não tratadas. Houve reduções nas exacerbações pulmonares e internações no grupo lumacaftor/ivacaftor, em comparação com a linha de base e com a coorte F/F (177).

A terapia tripla ELX/TEZ/IVA, em comprimidos, foi aprovada pela Anvisa em 2022 para pacientes com seis anos ou mais com pelo menos uma variante F508del (168). Foi incorporada ao SUS em 2023, representando um marco histórico na saúde pública e na vida das pessoas com FC e suas famílias (169). ELX/TEZ/IVA apresenta vantagens em relação a outros moduladores da CFTR, com resultados em mundo real que comprovam o efeito transformador do tratamento, com redução de 74% nas internações e 85% nos transplantes pulmonares (140).

Em março de 2025, a Anvisa aprovou a ampliação da indicação dos comprimidos de ELX/TEZ/IVA para incluir 271 variantes não-F508del responsivas, com base em dados clínicos e/ou *in vitro* (131). E em setembro do mesmo ano, foi aprovada uma nova forma farmacêutica (granulados) para pacientes entre dois e cinco anos com pelo menos uma variante F508del (170). Essa nova apresentação supre uma necessidade não atendida ao permitir a intervenção precoce com a terapia mais avançada para FC disponível no país. Atualmente, esses pacientes contam apenas com tratamento para controle dos sintomas e complicações associadas à FC. Assim:

A Vertex propõe a incorporação dos granulados orais de ELX/TEZ/IVA para pacientes com dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del no gene
CFTR.

3 INFORMAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA

3.1 Informações técnicas sobre ELX/TEZ/IVA (170)

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: ELX/TEZ/IVA

Nome comercial: Trikafta®, em granulados orais

Apresentações: Existem duas apresentações de ELX/TEZ/IVA em granulados:

- Envelopes com 100 mg de elexacaftor / 50 mg de tezacaftor / 75 mg de ivacaftor, acondicionados com envelopes de 75 mg de ivacaftor – Embalagem com 56 envelopes (4 cartelas semanais com 14 envelopes cada);
- Envelopes com 80 mg de elexacaftor / 40 mg de tezacaftor / 60 mg de ivacaftor, acondicionados com envelopes de 59,5 mg de ivacaftor – Embalagem com 56 envelopes (4 cartelas semanais com 14 envelopes cada).

Detentor do registro: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Fabricante: Almac Pharma Services Ltd. (Reino Unido), Catalent Greenville, Inc. (Estados Unidos) ou Halo Pharmaceutical Inc. (Estados Unidos).

Local de fabricação: Reino Unido ou Estados Unidos

Indicação aprovada pela Anvisa: Tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos com idade entre 2 e menos de 6 anos que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*).

Indicação proposta: Tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos com idade entre 2 e menos de 6 anos que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*).

Posologia e forma de administração: Os pacientes devem ser tratados conforme a **Tabela 4.**

Tabela 3. Recomendação de dose para pacientes de 2 a 5 anos de idade

Idade/peso	Dose da manhã (1 envelope)	Dose da noite (1 envelope)
Pacientes de 2 a menos que 6 anos pesando menos que 14 kg	elexacaftor 80 mg/tezacaftor 40 mg/ivacaftor 60 mg	Ivacaftor 59,5 mg
Pacientes de 2 a menos que 6 anos pesando 14 kg ou mais	elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Ivacaftor 75 mg

Contraindicações: Os granulados de ELX/TEZ/IVA não devem ser administrados a pacientes alérgicos ao elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor ou a qualquer outro componente do medicamento.

Precauções: Os granulados de ELX/TEZ/IVA devem ser usados com cautela por pacientes com doença hepática pré-existente e apenas se os benefícios forem superiores aos riscos. Caso utilizados, esses pacientes devem ser monitorados após o início do tratamento. Recomenda-se avaliação de transaminases e bilirrubinas para todos os pacientes: antes do início do tratamento, mensalmente nos primeiros 6 meses, a cada 3 meses nos 6 meses seguintes e anualmente após esse período. Para pacientes com histórico de doença hepática ou elevação de transaminases, deve-se considerar monitoramento mais frequente. Se o paciente desenvolver sinais ou sintomas clínicos sugestivos de lesão hepática, o tratamento deve ser interrompido e as transaminases séricas e bilirrubina total devem ser medidas imediatamente. A dosagem deve ser interrompida se ALT ou AST >5x o limite superior da normalidade (LSN), ou ALT/AST >3x LSN com bilirrubina total >2x LSN. O uso dos granulados de ELX/TEZ/IVA em pacientes transplantados não é recomendado. Não deve ser utilizado por indivíduos com síndrome de má absorção de glicose-galactose. Exames oftalmológicos iniciais e de acompanhamento também são recomendados para pacientes tratados com os granulados de ELX/TEZ/IVA. O uso concomitante com indutores potentes da CYP3A não é recomendado. A dose dos granulados de ELX/TEZ/IVA deve ser reduzida quando usados com inibidores moderados ou potentes da CYP3A.

Eventos adversos: Os EAs mais comuns com ELX/TEZ/IVA são: dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea e aumento da alanina aminotransferase.

3.2 Preço proposto

O preço proposto para ambas as apresentações de ELX/TEZ/IVA em granulados orais é o mesmo já efetuado para os comprimidos em contrato com o Ministério da Saúde (R\$ 35.231,28). Caso ambas as novas indicações de ELX/TEZ/IVA sejam incorporadas, propõe-se um desconto adicional de 1% (R\$ 34.878,97), o qual se estende para o fornecimento do medicamento para a população que já tem acesso garantido pelo SUS. A economia de recursos é demonstrada na seção **ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**.

4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Objetivo

O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia e a segurança da terapia tripla com ELX/TEZ/IVA para FC em pacientes de dois a cinco anos com pelo menos uma variante F508del no gene *CFTR*.

4.2 Métodos

4.2.1 Pergunta de pesquisa

Foi estabelecida a seguinte pergunta: “O uso de ELX/TEZ/IVA é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com FC de dois a cinco anos com pelo menos uma variante F508del?”

Para a revisão da literatura, a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato PICOS (População, Intervenção, Comparador, Desfechos [*Outcomes*], Tipos de estudo [*Studies*]) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Pergunta estruturada no formato PICOS

P	População	Crianças com fibrose cística de dois a cinco anos com pelo menos uma cópia da variante F508del no gene <i>CFTR</i>
I	Intervenção	ELX/TEZ/IVA
C	Comparador	Placebo, MCS ou nenhuma intervenção
O	Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Função pulmonar (LCl_{2,5}) • Função da proteína CFTR (cloreto no suor) • Qualidade de vida relacionada à saúde Desfechos importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Índice de massa corporal (IMC) e peso corporal (ajustado para idade)

		<ul style="list-style-type: none"> • Função pancreática (alterações na concentração de elastase-1 fecal e tripsina imunorreativa) • Inflamação intestinal (alteração na concentração de calprotectina fecal) • Sintomas respiratórios • Exacerbações pulmonares • Frequência e gravidade de infecções agudas • Necessidade de hospitalização e outros tratamentos <p>Desfechos de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EAs de qualquer grau • EAs graves • Interrupção do tratamento devido a EAs
S	Tipos de estudo (<i>Studies</i>)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise); ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos quase-randomizados; ensaios clínicos não randomizados; ensaios clínicos sem grupo comparador; estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos com ou sem grupo controle.

Como a pergunta de pesquisa visava avaliar uma intervenção em saúde para uma doença rara, os desenhos de estudo mais apropriados foram: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, quase-randomizados, não randomizados, sem grupo comparador e estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos com grupo controle. Seguindo a lógica de hierarquização das evidências, priorizou-se a busca por revisões sistemáticas de boa qualidade e atualizadas e, na ausência destas, buscou-se estudos primários.

4.2.2 Critérios de elegibilidade

4.2.2.1 Critérios de inclusão

- Estudos com crianças com FC entre dois e cinco anos com pelo menos uma cópia da variante F508del no gene *CFTR*;

- Estudos que avaliaram o uso da terapia tripla ELX/TEZ/IVA (ELX/TEZ/IVA pela manhã e ivacaftor à noite);
- Estudos que avaliaram ao menos um dos desfechos considerados na pergunta PICOS (**Tabela 4**);
- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, quase-randomizados, não randomizados, sem grupo comparador, e estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos com ou sem grupo controle.

4.2.2.2 Critérios de exclusão

- Estudos *in vitro*;
- Estudos caso-controle, estudos transversais, séries ou relatos de caso;
- Estudos publicados apenas em idioma diferente de inglês, espanhol ou português;
- Estudos publicados apenas como resumos ou anais de eventos científicos.

4.2.3 Bases de dados e estratégias de busca

A estratégia de busca foi elaborada conforme a base a ser pesquisada, utilizando os descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) e sinônimos correlatos (*entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. Além disso, foram utilizadas variações gráficas em inglês britânico e americano para aumentar a sensibilidade da busca. A busca foi realizada em 20 de novembro de 2025 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS.

Na construção das estratégias de busca para a pergunta PICOS, foram utilizadas palavras-chave específicas para cada base. Não foram aplicados limites de idioma ou tempo. Critérios relacionados a comparadores e desfechos não foram incluídos na estratégia original, a fim de torná-la mais sensível e menos específica. As estratégias estão apresentadas no **Apêndice I**.

4.2.4 Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o *software* EndNote® para identificação e remoção de duplicatas. Em seguida, os registros foram importados para o Rayyan®. Os estudos foram avaliados por dois revisores independentes, inicialmente por título e resumo, e posteriormente pelos textos completos. Divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.

4.2.5 Extração de dados

Foi utilizada uma tabela padronizada de extração de dados, preenchida de forma independente por dois revisores. Os dados extraídos consideraram os seguintes aspectos: (i) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (ii) população avaliada, tamanho da amostra e duração do estudo; (iii) intervenção e comparador(es) utilizados (se aplicável); (iv) desfechos avaliados; (v) resultados da intervenção vs comparador (se aplicável) para cada desfecho; (vi) qualidade metodológica; (vii) limitações. Os dados de ambos os revisores foram comparados para garantir a precisão da extração. Quaisquer diferenças foram resolvidas por consenso.

4.2.6 Avaliação do risco de viés

Devido à ausência de recomendação formal sobre a avaliação de ensaios clínicos sem grupo comparador nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, optou-se por utilizar a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*), que avalia o risco de viés em estudos clínicos não randomizados (178,179).

4.2.7 Avaliação da certeza das evidências

A qualidade das evidências foi graduada conforme o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Os desfechos foram classificados como de alta, moderada, baixa ou muito baixa confiança, considerando os

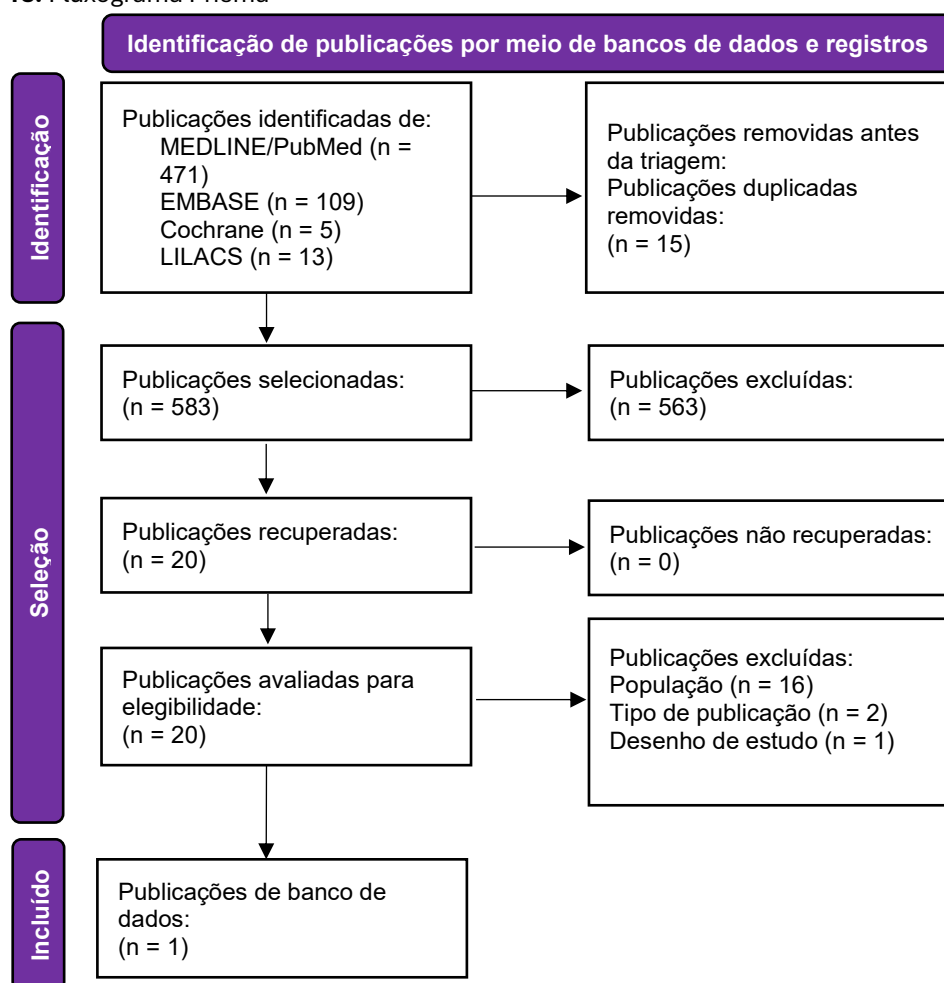
critérios de rebaixamento da qualidade (“Risco de viés”, “Viés de publicação”, “Evidência indireta”, “Imprecisão”, “Heterogeneidade” e “Incoerência”) (180).

4.3 Resultados

4.3.1 Seleção do estudo incluído

Conforme mostrado na **Figura 13**, a busca inicial identificou 440 referências únicas. Após a revisão dos títulos e resumos, 21 estudos atenderam aos critérios de inclusão, e um foi incluído na revisão. A tabela com as publicações excluídas após a leitura do texto completo e os motivos da exclusão pode ser consultada no **Apêndice II**. O estudo que respondeu à pergunta de pesquisa foi um ensaio clínico sem grupo comparador.

Figura 13. Fluxograma Prisma



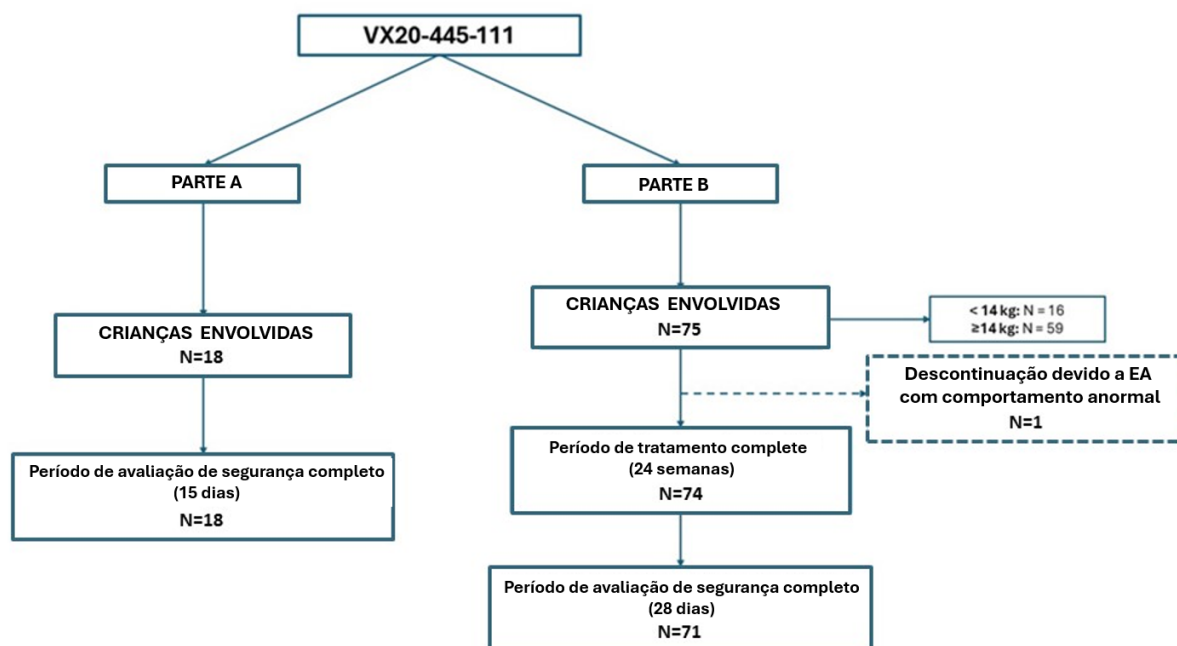
Fonte: Adaptado de Page et al., 2021 (181).

4.3.2 Estudo VX20-445-111 (NCT04537793) (51)

O estudo VX20-445-111 foi um ensaio clínico internacional, multicêntrico, de fase III, aberto e de braço único, que avaliou a eficácia, segurança, farmacodinâmica e farmacocinética dos granulados de ELX/TEZ/IVA no tratamento da FC em crianças de dois a cinco anos. O estudo foi dividido em duas partes: parte A: incluiu crianças homozigotas ou heterozigotas para a variante F508del (genótipos F/F ou F/MF, respectivamente) e parte B: incluiu crianças com pelo menos uma variante F508del ou uma variante *CFTR* responsiva ao ELX/TEZ/IVA (no entanto, crianças com variantes não-F508del não foram incluídas) (51) (**Figura 14**).

Na parte A, foram avaliadas 18 crianças com peso ≥ 14 kg, tratadas por 15 dias com as seguintes dosagens: 100 mg de elexacaftor uma vez ao dia, 50 mg de tezacaftor uma vez ao dia e 75 mg de ivacaftor a cada 12 horas. Na parte B, 75 crianças foram avaliadas por 24 semanas. No primeiro dia, crianças com peso < 14 kg receberam 80 mg de elexacaftor por dia, 40 mg de tezacaftor por dia, 60 mg de ivacaftor pela manhã e 59,5 mg à noite. Crianças com peso ≥ 14 kg receberam as mesmas dosagens da parte A (51).

Figura 14. Diagrama da disposição dos pacientes nas partes A e B do Estudo



EA: evento adverso

Fonte: Adaptado de Goralski et al., 2023 (51).

Os desfechos primários da parte A foram parâmetros farmacocinéticos, segurança e tolerabilidade. Para a parte B, os desfechos primários foram segurança e tolerabilidade. Os desfechos secundários foram relacionados à eficácia e incluíram alterações na função da proteína CFTR (concentração de cloreto no suor), função pulmonar (LCI_{2,5})¹, função pancreática (concentrações de elastase-1 fecal e tripsina imunorreativa) e parâmetros de crescimento/desenvolvimento até a 24^a semana de acompanhamento (51).

A exacerbação pulmonar também foi considerada um desfecho secundário, correspondendo ao início ou alteração do tratamento com antibióticos orais, inalatórios ou IV e pelo menos um critério da Lista A ou dois critérios da Lista B, dentro do período de 3 dias antes da data de início do antibiótico até a data de sua descontinuação (51). Os critérios para exacerbação pulmonar estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5. Critérios para exacerbação pulmonar

Novo tratamento ou alteração do antibiótico e pelo menos um critério da Lista A ou dois da Lista B	
Lista A	Lista B
<ul style="list-style-type: none"> • Redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) $\geq 10\%$ em relação ao maior valor nos últimos 6 meses antes da primeira dose, sem resposta ao salbutamol (se aplicável) • Saturação de oxigênio $< 90\%$ em ar ambiente ou redução $\geq 5\%$ em relação à linha de base • Novos infiltrados lobares ou atelectasia em radiografia de tórax • Hemoptise (mais que estrias em mais de uma ocasião na última semana) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do esforço respiratório ou da frequência respiratória (duração ≥ 3 dias) • Novos ruídos adventícios ou aumento dos existentes na ausculta pulmonar (duração ≥ 3 dias) • Perda de peso $\geq 5\%$ em relação ao maior valor ou queda significativa no percentil para idade nos últimos 6 meses • Aumento da tosse (duração ≥ 3 dias) • Maior esforço respiratório durante atividade física (duração ≥ 3 dias)

¹ O LCI_{2,5} foi definido como o número de rotações pulmonares necessárias para reduzir a concentração expirada de N₂ para 2,5% do valor inicial até a semana 24. O LCI_{2,5} foi avaliado utilizando o teste de lavagem múltipla de nitrogênio com o equipamento Exhalyzer-D (EcoMedics), empregando o software Spiroware versão 3.1.6, em crianças com mais de 3 anos de idade na triagem.

Novo tratamento ou alteração do antibiótico e pelo menos um critério da Lista A ou dois da Lista B	
Lista A	Lista B
	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da congestão torácica ou alteração no escarro (duração ≥ 3 dias)

Fonte: Adaptado de Goralski et al., 2023 (51).

A segurança foi avaliada em todas as crianças que receberam pelo menos uma dose do medicamento, analisada separadamente para as partes A e B, considerando a ocorrência de EAs emergentes do tratamento (51).

4.3.2.1 Características da população

Entre 19 de novembro de 2020 e 5 de março de 2021, 18 crianças com idade entre dois e cinco anos e FC com pelo menos uma variante F508del foram incluídas na parte A do estudo. Essas crianças receberam ELX/TEZ/IVA, sendo a maioria do sexo feminino (61,1%) e todas brancas. O grupo genotípico *CFTR* predominante foi o heterozigoto (F/MF) (**Tabela 6**).

Tabela 6. Características demográficas e clínicas na linha de base – Parte A do Estudo

Características	ELX/TEZ/IVA (N = 18)	
	n	%
Sexo		
Masculino	7	38,9
Feminino	11	61,1
Idade na linha de base, média (DP)	4,3 (0,8)	
Etnia		
Hispânico ou Latino	0	0,0
Não Hispânico ou Latino	18	100,0
Não coletado pelas normas locais	0	0,0
Raça		
Branca	18	100,0
Grupo genotípico <i>CFTR</i>		
F/F	7	38,9
F/MF	11	61,1
Peso (kg), média (DP)	16,6 (2,0)	
Altura (cm), média (DP)	102,8 (5,2)	
IMC (kg/m ²), média (DP)	15,72 (1,07)	

CFTR: gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal.
Fonte: Adaptado de Goralski et al., 2023 (51).

Na parte B, entre 19 de julho de 2021 e 3 de junho de 2022, 75 crianças entre dois e cinco anos, com pelo menos uma variante F508del, receberam a intervenção. A idade média das crianças foi de 4,1±1,1 anos, com predominância do sexo feminino (57,4%), etnia não hispânica ou latina (84,0%) e raça branca (90,7%). A maioria dos indivíduos pertencia ao grupo de genótipo *CFTR* heterozigoto (F/MF) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Características demográficas e clínicas na linha de base – Parte B do Estudo

Características	ELX/TEZ/IVA (N = 75)	
	n	%
Sexo		
Masculino	34	45,3
Feminino	41	54,7
Idade na linha de base, média (DP)	4,1 (1,1)	
Faixa etária		
≥ 2 à < 3 anos	11	14,7
≥ 3 à < 4 anos	27	36,0
≥ 4 à < 5 anos	22	29,3
≥ 5 à < 6 anos	15	20,0
Etnia		
Hispânico ou Latino	6	8,0
Não Hispânico ou Latino	63	84,0
Não coletado pelas normas locais	6	8,0
Raça		
Branca	68	90,7
Negra ou Afro-americana	2	2,7
Não coletado pelas normas locais	6	8,0
Grupo genotípico <i>CFTR</i>		
F/F	23	30,7
F/MF	52	69,3
Concentração de cloreto no suor (mmol/L) (DP)	100,7 (11,2)	
LCl _{2,5} (DP)	8,41 (1,48)	
Peso		
< 14 kg	16	21,3
≥ 14 kg	59	78,7
IMC (Kg/m ²)	15,79 (1,06)	
IMC para idade (escore z)	0,09 (0,85)	
Concentração fecal de elastase-1 (µg/g)	28,1 (65,7)	

CFTR: gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; LCl_{2,5}: índice de depuração pulmonar.

Adaptado de Goralski et al., 2023 (51).

4.3.2.2 Resultados de eficácia

Um resumo dos resultados de eficácia do estudo pode ser encontrado em **Tabela 8**.

Tabela 8. Resumo dos resultados de eficácia no ensaio clínico

Tempo	Desfechos	População monitorada (n)	Média	IC de 95%
24 semanas	Alteração absoluta no índice de depuração pulmonar LCl _{2,5}	50	-0,83	-1,01 a -0,66
	Alteração absoluta na concentração de cloreto no suor (mmol/L)	69	-57,90	-61,30 a -54,60
	Alteração absoluta no IMC (kg/m ²)	75	0,03	-0,10 a 0,17
	Alteração absoluta no escore z do IMC para a idade	75	0,10	0,00 a 0,20
	Alteração absoluta no escore z do peso para a idade	75	0,02	-0,04 a 0,09
	Alteração absoluta na concentração de elastase-1 fecal (µg/g)	54	39,5	DP 89,2
	Alteração absoluta na concentração de tripsinogênio imunorreativo (µg/L)	75	-166,6	DP 285,0
	Alteração absoluta na concentração de calproctetina fecal (mg/kg)	NR	-289,66	DP 719,72
48 semanas	Taxa de exacerbação pulmonar por ano	75		0,32

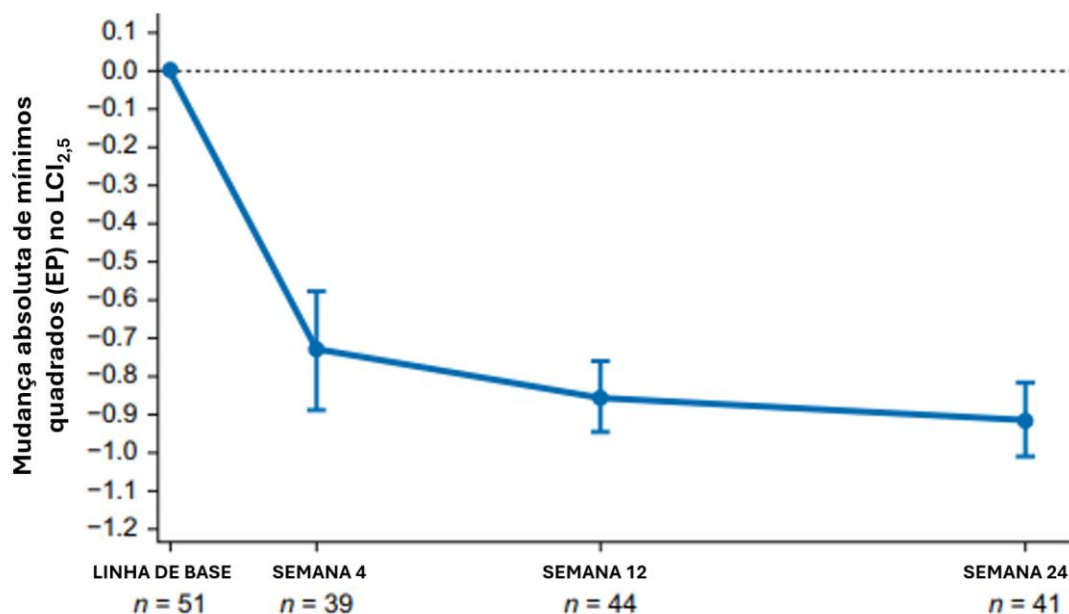
DP: Desvio padrão. NR: Não relatado. Adaptado de Goralski et al., 2023 (51).

Desfecho crítico: Função pulmonar – Alteração absoluta no LCl_{2,5}

O LCl_{2,5} é a medida mais sensível para avaliar danos e função pulmonar em crianças e está correlacionado com os resultados da espirometria (156). Os valores de referência para o LCl_{2,5} variam com a idade. Com base na equação proposta por Ramsey et al. (2024), o valor esperado de LCl_{2,5} para uma criança de 5 anos é aproximadamente 6,397 (182). No início do estudo, o LCl_{2,5} médio das crianças era 8,41 (DP 1,48) e após 24 semanas houve uma redução de quase uma unidade (-0,83; IC 95%: -1,01 a -0,66) (**Tabela 8**). A redução foi rápida e sustentada (**Figura 15**). Essa diminuição é ainda mais

relevante quando comparada ao aumento estatisticamente significativo de 0,40 unidades de LCI por ano observado em crianças menores de seis anos (183).

Figura 15. Alteração absoluta média no LCI_{2,5} desde o início e em cada visita

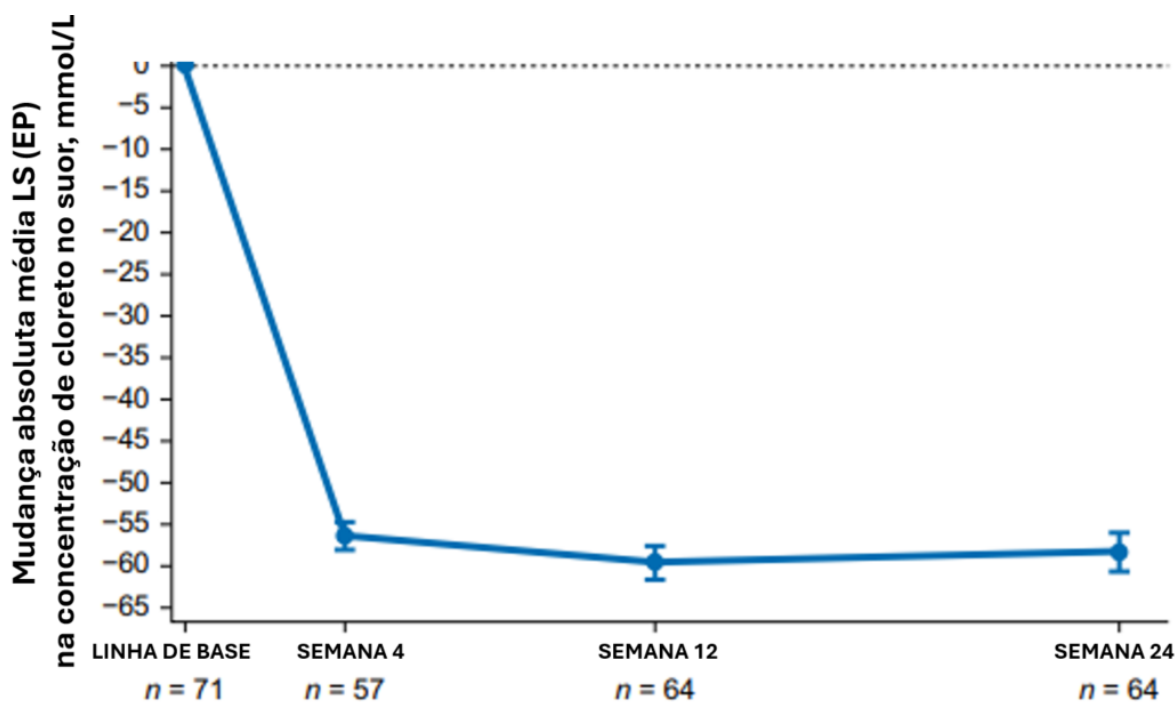


Fonte: Goralski et al., 2023 (51).

Desfecho crítico: Função da proteína CFTR – Cloreto no suor

A concentração de cloreto no suor reflete a função da proteína CFTR, que está relacionada à função pulmonar e à sobrevida em pacientes com FC (105). Valores médios mais baixos de cloreto no suor em pacientes tratados com moduladores da CFTR estão associados a melhores desfechos de saúde (113). No estudo, foi observada uma redução absoluta média de -57,90 mmol/L (IC 95%: -61,30 a -54,60) na concentração de cloreto no suor até a 24^a semana (**Tabela 8**). A redução foi rápida e sustentada (**Figura 16**).

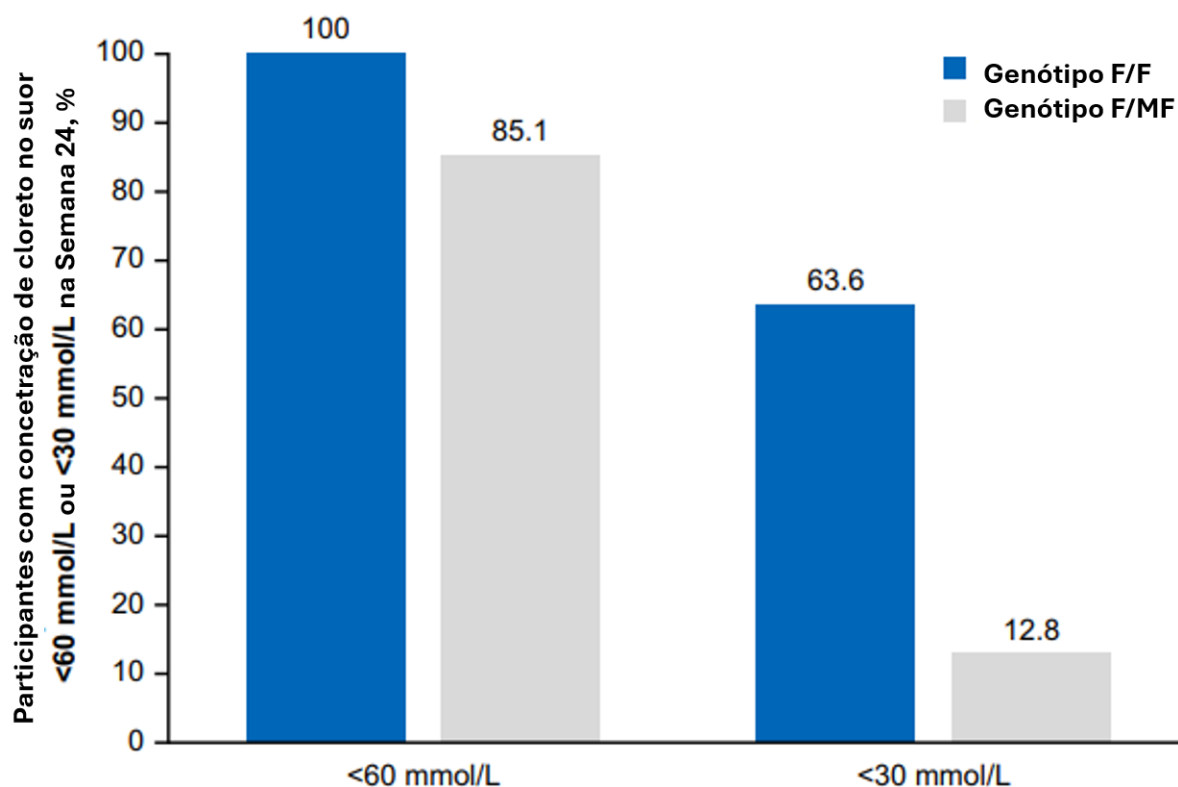
Figura 16. Alteração absoluta média na concentração de cloreto no suor desde o início e em cada visita



Fonte: Goralski et al., 2023 (51).

Além disso, foram avaliadas as proporções de crianças com concentrações de cloreto no suor <60 mmol/L (concentração acima do normal, mas abaixo do limite diagnóstico para FC) e <30 mmol/L (concentração normal) na semana 24. Todas as crianças com genótipo F/F (n=22/22) e 85,1% (n=40/47) das crianças com genótipos F/MF apresentaram concentrações <60 mmol/L, sendo que 63,6% das crianças com genótipo F/F e 12,8% das com genótipos F/MF apresentaram concentrações <30 mmol/L (**Figura 17**). É importante destacar que, em relação a outras faixas etárias, houve maior restauração da função CFTR com intervenção precoce, como demonstrado pela maior porcentagem de pacientes F/F com concentração de cloreto no suor <30 mmol/L entre os pacientes de dois a cinco anos, em comparação com os de seis a 11 anos (42,9% F/F) e ≥12 anos (23% F/F) (37,38).

Figura 17. Análise da resposta à concentração de cloreto no suor por grupo genotípico na semana 24



Fonte: Goralski et al., 2023 (51).

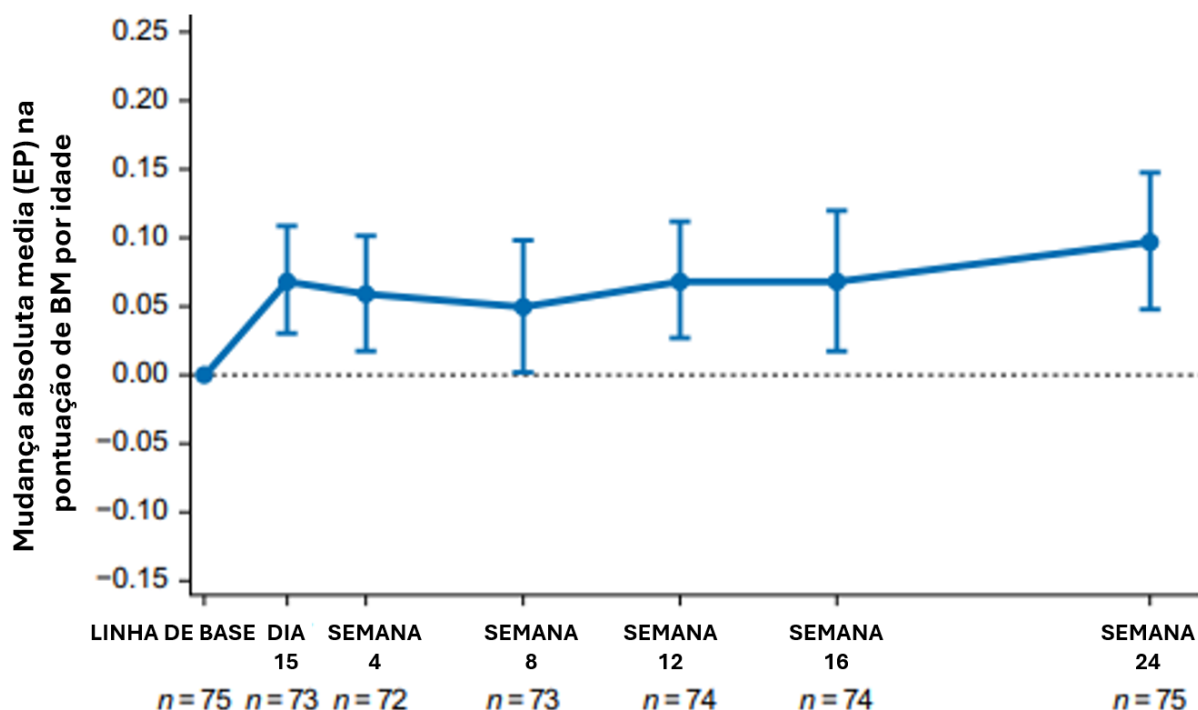
Desfecho importante: Exacerbações pulmonares

Das 75 crianças tratadas com ELX/TEZ/IVA, 12 apresentaram exacerbações pulmonares, totalizando 12 episódios durante o período de 24 semanas de tratamento, resultando em uma taxa média de 0,32 exacerbações pulmonares por ano (**Tabela 8**). É importante observar que a taxa de exacerbações pulmonares foi baixa neste estudo e que, por ter sido conduzido durante a pandemia de Covid-19, a ocorrência de exacerbações pode ter sido afetada pelo distanciamento social. Dados de outro ensaio clínico que não avaliou moduladores da CFTR encontraram uma frequência de 3,66 exacerbações pulmonares por ano em crianças de até cinco anos (183). Além disso, no Brasil, estima-se que 1 em cada 3 internações por FC no SUS ocorra em pacientes com menos de 6 anos de idade (171). Esses dados reforçam a importância da intervenção precoce com essa classe terapêutica, já que a ocorrência de exacerbações pulmonares contribui para o declínio progressivo da função pulmonar (184).

Desfecho importante: Alteração absoluta no IMC e peso

No início do estudo, os valores médios de IMC e peso estavam adequados para a idade. O uso de ELX/TEZ/IVA conseguiu manter ou melhorar os resultados durante as 24 semanas de observação (**Tabela 8**). Ao longo do acompanhamento, houve um aumento gradual no escore z de IMC por idade (**Figura 18**). Considerando que os parâmetros nutricionais são importantes preditores de mortalidade e se deterioram ao longo da história natural da FC, esses achados revelam o impacto positivo da intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA.

Figura 18. Alteração absoluta média no escore z de IMC por idade desde o início e em cada visita



Fonte: Goralski et al., 2023 (51).

Desfecho importante: Função pancreática – Alteração na concentração de elastase-1 fecal e tripsinogênio imunorreativo sérico

A elastase-1 fecal é uma enzima proteolítica pancreática usada como marcador de função pancreática. Concentração de elastase-1 fecal abaixo de 200 µg/g indica insuficiência pancreática exócrina (185). Da mesma forma, os níveis de tripsinogênio

imunorreativo refletem a gravidade da doença pancreática e a função pancreática, sendo utilizados na triagem neonatal de FC (186).

No início do estudo, apenas duas crianças apresentavam concentração de elastase-1 fecal superior a 200 µg/g. Após 24 semanas, a alteração absoluta média na concentração de elastase-1 fecal foi de +39,5 µg/g ($\pm 89,2$). Além disso, quatro crianças passaram a estar fora da faixa diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina, com concentração de elastase-1 fecal >200 µg/g. Da mesma forma, a alteração absoluta média desde o início até a semana 24 na concentração de tripsinogênio imunorreativo sérico foi de -166,6 µg/L ($\pm 285,0$). Esses dados demonstram o potencial da intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA na estabilização e até reversão da insuficiência pancreática exócrina decorrente da FC.

Desfecho importante: Inflamação intestinal – Alteração na concentração de calprotectina fecal

A concentração de calprotectina fecal é um marcador de inflamação intestinal e está significativamente elevada em crianças com FC, desde a primeira infância (187). Um número crescente de evidências tem relacionado a inflamação intestinal ao crescimento, estado nutricional, qualidade de vida e função pulmonar em pessoas com FC (188). No estudo, a alteração absoluta média na concentração de calprotectina fecal foi de -289,66 mg/kg ($\pm 719,72$) ao longo de 24 semanas, demonstrando melhora na inflamação intestinal.

4.3.2.3 Resultados de segurança

O perfil de segurança de ELX/TEZ/IVA em pacientes de dois a cinco anos foi compatível com o de pacientes com seis anos ou mais, sem novas preocupações de segurança identificadas. Na parte A do estudo, 18 crianças que tomaram ELX/TEZ/IVA foram acompanhadas por 15 dias, das quais 83,3% apresentaram pelo menos um EA de gravidade leve (66,7%) ou moderada (16,7%). Uma criança teve o tratamento interrompido por um dia devido a EAs não graves de hiperamilasemia e hiperlipasemia,

de gravidade leve, considerados não relacionados à intervenção e que foram resolvidos **(Tabela 9)**.

Na parte B, das 75 crianças sob intervenção, 98,7% apresentaram pelo menos um EA durante as 24 semanas, todos de gravidade leve (62,7%) ou moderada (36,0%). Duas crianças (2,7%) tiveram EAs graves, incluindo uma com histórico de problemas comportamentais e de desenvolvimento que apresentou hiperatividade, agressividade, aumento da urgência urinária e enurese, possivelmente relacionados ao ELX/TEZ/IVA, que se resolveram após a descontinuação do medicamento; a outra criança teve um EA grave de exacerbação pulmonar considerado não relacionado ao ELX/TEZ/IVA, que se resolveu sem alteração da dosagem. Cinco crianças (6,7%) descontinuaram o tratamento devido a: erupção cutânea (n = 2), incontinência anal e urinária (n = 1), aumento de exames de função hepática (n = 1) e agressividade (n = 1) **(Tabela 9)**.

Tabela 9. Eventos adversos nas partes A e B do estudo

Eventos	Parte A (N = 18)		Parte B (N = 75)	
	n	%	n	%
Participantes com EA	15	83,3	74	98,7
EA por gravidade máxima				
Leve	12	66,7	47	62,7
Moderado	3	16,7	27	36,0
Grave	0	0,0	0	0,0
Ameaça à vida	0	0,0	0	0,0
EA por relação causal				
Não relacionado	5	27,8	15	20,0
Improvável	5	27,8	27	36,0
Possivelmente relacionado	4	22,2	32	42,7
Relacionado	1	5,6	0	0,0
EA sério	0	0,0	2	2,7
EA sério relacionado	0	0,0	1	1,3
EA que levou à descontinuação	0	0,0	1 ^{\$}	1,3
EA que levou à interrupção	1*	5,6	5	6,7

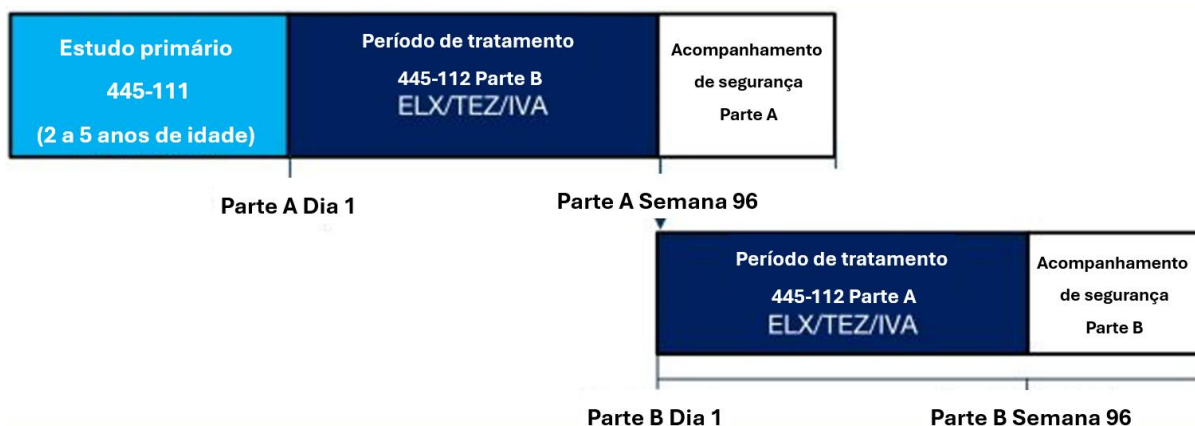
* Uma criança interrompeu o tratamento no dia 3 por 1 dia devido a EAs não graves de hiperamilasemia e hiperlipasemia, de gravidade leve, não relacionados ao medicamento do estudo e resolvidos. \$ Uma criança apresentou EA de comportamento anormal, que se resolveu após a descontinuação do ELX/TEZ/IVA.

Fonte: Adaptado de Goralski et al., 2023 (51).

4.3.3 Evidências adicionais – Estudo 445-112 (extensão do VX20-445-111) (52)

Pacientes que concluíram o estudo VX20-445-111 foram convidados a participar de um estudo de extensão multicêntrico, aberto, com duração de 192 semanas, projetado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de ELX/TEZ/IVA. Assim como o estudo pivotal, o estudo de extensão foi dividido em duas partes, e aqueles que concluíram a Parte A foram elegíveis para a Parte B (**Figura 19**). Os resultados da Parte A são descritos aqui, pois a Parte B ainda está em andamento.

Figura 19. Diagrama da disposição dos pacientes nas partes A e B do estudo de extensão



Fonte: Adaptado de Goralski et al. (2024) (52).

- Os pacientes receberam ELX/TEZ/IVA com base no peso no dia 1:
- <14 kg: ELX 80 mg 1x/dia / TEZ 40 mg 1x/dia / IVA 60 mg pela manhã e IVA 59,5 mg à noite;
- ≥14 kg a <30 kg: ELX 100 mg 1x/dia / TEZ 50 mg 1x/dia / IVA 75 mg a cada 12h;
- ≥30 kg: ELX 200 mg 1x/dia / TEZ 100 mg 1x/dia / IVA 150 mg a cada 12h;
- Crianças com <14 kg no início do estudo que atingiram ≥14 kg após duas visitas consecutivas tiveram a dose ajustada para o restante do estudo.

O desfecho primário foi segurança e tolerabilidade, enquanto os desfechos secundários incluíram alteração desde o início na concentração de cloreto no suor e $LCI_{2,5}$. Outros desfechos incluíram alterações desde o início em: peso, altura, IMC e escore Z; concentração de elastase-1 fecal; concentração de tripsinogênio imunorreativo sérico;

concentração de calprotectina fecal; e ppVEF₁ (avaliado e relatado após a conclusão do estudo na semana 192 e iniciado quando os participantes atingirem 5 anos de idade).

A segurança foi avaliada em crianças que receberam ≥ 1 dose de ELX/TEZ/IVA durante o estudo de extensão, com o período de segurança iniciando na primeira dose até 28 dias após a última dose ou até a conclusão do estudo. As avaliações de eficácia também incluíram pacientes que receberam ≥ 1 dose, e o período de eficácia foi definido entre a primeira dose e a última avaliação de eficácia. Os desfechos contínuos foram avaliados por modelo de efeitos mistos para medidas repetidas, com especificações semelhantes ao estudo pivotal.

4.3.3.1 Características dos participantes

No total, 70 crianças foram incluídas e receberam ≥ 1 dose de ELX/TEZ/IVA, das quais 59 (84,3%) concluíram a Parte A e 56 foram incluídas na Parte B. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (55,7%), com idade média de 4,1 ($\pm 1,0$) anos e 22,9% pesavam menos de 14 kg no início. As características demográficas estão descritas na **Tabela 10**.

Tabela 10. Características demográficas iniciais dos participantes do estudo de extensão

Característica	ELX/TEZ/IVA (n=70)
Sexo, n (%)	
Masculino	31 (44,3)
Feminino	39 (55,7)
Idade na linha de base (anos), média (DP)	4,1 (1,0)
Peso <14 kg no início, n (%)	16 (22,9)
Variante, n (%)	
F/F	22 (31,4)
F/MF	48 (68,6)
Cloreto no suor inicial, média (DP)	100,7 (11,5)
LCl _{2,5} na linha de base, média (DP)	8,26 (1,32)
Escore Z de IMC na linha de base, média (DP)	0,09 (0,85)

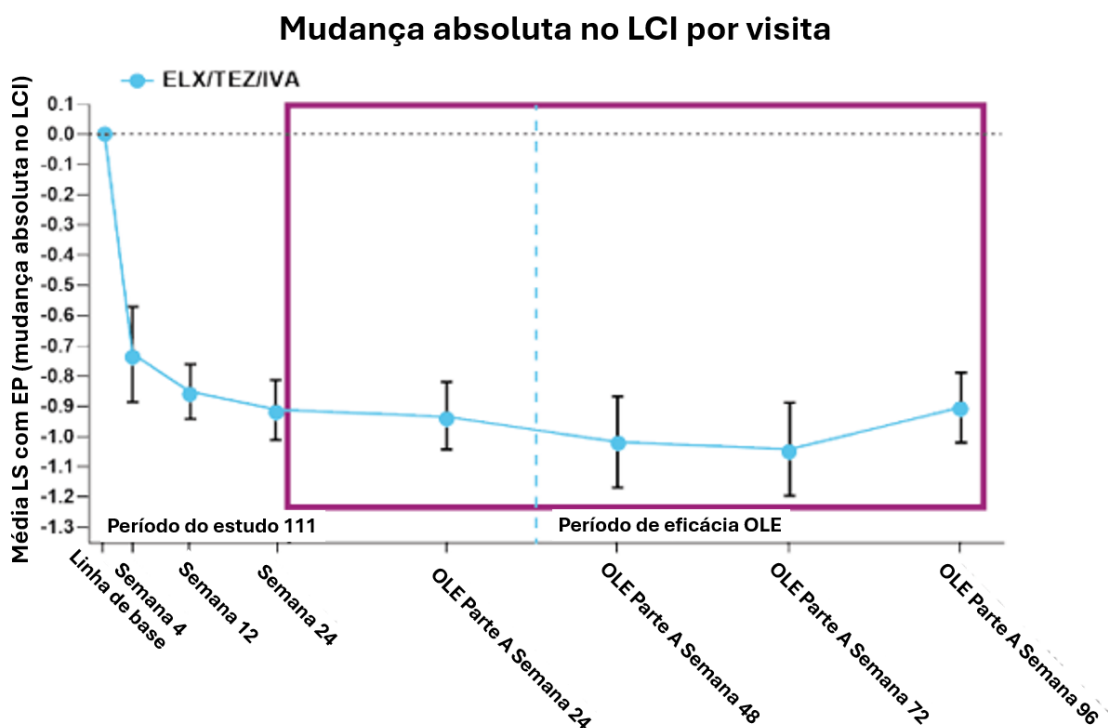
DP: Desvio padrão. IMC: Índice de massa corporal. LCl_{2,5}: Índice de depuração pulmonar.

Fonte: Adaptado de Goralski et al. (2024) (52).

4.3.3.2 Resultados de eficácia

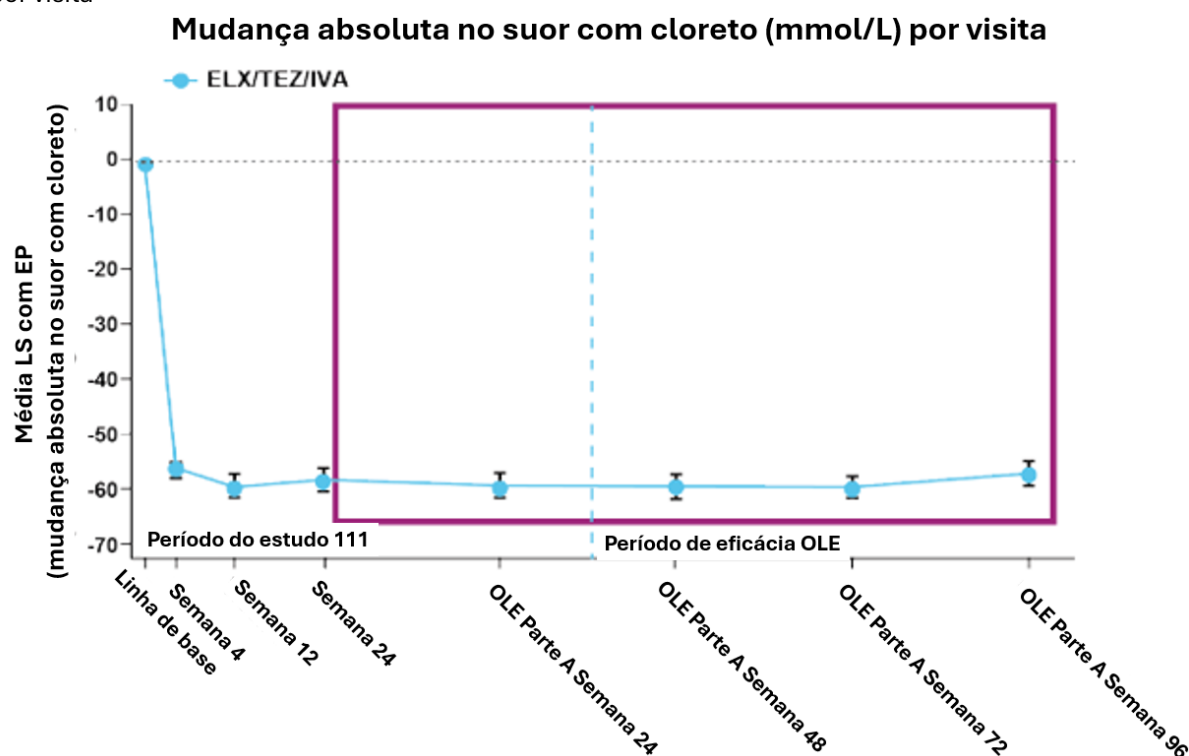
Após 96 semanas de tratamento na Parte A, a melhora na função da proteína CFTR e na função pulmonar foi mantida em relação ao estudo pivotal, demonstrando a eficácia a longo prazo da intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA (**Figura 20 e Figura 21**). Da mesma forma, o desenvolvimento das crianças permaneceu normal, sem alterações significativas nos escores Z de peso, altura e IMC. Foram observados aumentos contínuos na concentração média de elastase-1 fecal, com proporção crescente de pacientes atingindo concentrações ≥ 200 mcg/g (8,0% no estudo pivotal e 12,9% após 96 semanas), demonstrando melhora contínua na função pancreática exócrina com o uso de ELX/TEZ/IVA (**Tabela 11**). Além disso, a alteração absoluta média nas concentrações de calprotectina fecal e tripsinogênio imunorreativo sérico foram de $-271,93$ mg/kg ($\pm 725,50$) e $-189,9$ mcg/L ($\pm 292,6$), respectivamente (**Tabela 12**).

Figura 20. Alteração absoluta na função pulmonar ($LCI_{2,5}$ em unidades) por visita



OLE: Extensão do estudo aberto (sem cegamento).
Adaptado de Goralski et al. (2024) (52).

Figura 21. Alteração absoluta na função da proteína CFTR (concentração de cloreto no suor em mmol/L) por visita



OLE: Extensão do estudo aberto (sem cegamento).
Adaptado de Goralski et al. (2024) (52).

Tabela 11. Aumento na concentração média de elastase-1 fecal

	Estadística	Valor
445-111 N = 75	Linha de base (n=69), média (DP)	28,1 (65,7)
	Alteração até a semana 24	
	N	54
	Alteração média (DP)	+39,5 (89,2)
445-112 Parte A	Baseline (n=65), média (DP)*	29,4 (67,6)
	Alteração até a semana 96	
	N	43
	Alteração média (DP)	+84,2 (135,4)
445-112 Parte A	Proporção ≥ 200 mcg/g no baseline	2/75 (2,7%)
	Proporção ≥ 200 mcg/g na semana 24	6/75 (8,0%)
445-112 Parte A	Proporção ≥ 200 mcg/g na semana 96	9/70 (12,9%)

DP: Desvio padrão. A linha de base do Estudo 112 foi definido como a linha de base do Estudo 111.
Adaptado de Goralski et al. (2024) (52).

Tabela 12. Melhora na inflamação intestinal (concentração de calprotectina fecal) e função pancreática (concentração sérica de tripsinogênio imunorreativo)

	Estatística	Valor
Calprotectina fecal (mg/kg) – marcador de inflamação intestinal		
Linha de base	N	63
	Média (DP)	388,65 (677,16)
Semana 96 Parte A	N	46
	Média (DP)	147,50(189,44)
Alteração absoluta na semana 96 Parte A	N	43
	Média (DP)	-271,93 (725,50)
Tripsinogênio imunorreativo (mcg/L) – função pancreática		
Linha de base	N	69
	Média (DP)	270,5 (349,4)
Semana 96 Parte A	N	59
	Média (DP)	82,7 (85,4)
Alteração absoluta na semana 96 Parte A	N	59
	Média (DP)	-189,9 (292,6)

DP: Desvio padrão.

Fonte: Adaptado de Goralski et al. (2024) (52).

4.3.3.3 Resultados de segurança

Após 96 semanas de tratamento, ELX/TEZ/IVA mostrou-se seguro e bem tolerado. A maioria dos EA foi de intensidade leve ou moderada e consistente com os EA típicos para pacientes com FC nessa faixa etária. Os EA mais comuns foram tosse (82,9%), pirexia (62,9%), vômito (47,1%) e rinorreia (45,7%). Além disso, observou-se uma redução na ocorrência de eventos de erupção cutânea em comparação com o estudo pivotal e não houve alterações clinicamente relevantes em outras avaliações laboratoriais, eletrocardiograma ou sinais vitais. A incidência de EA graves foi consistente com o estudo pivotal e houve baixa taxa de interrupções/descontinuações do tratamento. No total, 11 (15,7%) pacientes descontinuaram o tratamento, dos quais 3 (4,3%) devido a um EA (**Tabela 13**).

Tabela 13. Eventos adversos em participantes do estudo de extensão

	445-111 ELX/TEZ/IVA N=75 Mediana da duração da exposição: 23,8 semanas		445-112 ELX/TEZ/IVA N=70 Mediana da duração da exposição: 89,9 semanas	
	Participantes (%)	Eventos/100 PA	Participantes (%)	Eventos/100 PA
Total de sujeitos com qualquer EA emergente do tratamento	74 (98,7)	1274,22	70 (100,0)	934,22
EA por gravidade máxima				
Leve	47 (62,7)	-	25 (35,7)	-
Moderado	27 (36,0)	-	37 (52,9)	-
Grave	0	-	8 (11,4)	-
Ameaça à vida	0	-	0	-
EA por relação causal				
Não relacionado	15 (20,0)	-	22 (31,4)	-
Improvável	27 (36,0)	-	24 (34,3)	-
Possivelmente relacionado	32 (42,7)	-	23 (32,9)	-
Relacionado	0	-	1 (1,4)	-
EA sério	2 (2,7)	10,51	15 (21,4)	21,21
EA sério relacionados ou possivelmente relacionados	1 (1,3)	7,88	1 (1,4)	1,52
EA levando à descontinuação	1 (1,3)	2,63	3 (4,3)	8,33
EA levando à interrupção	5 (6,7)	21,02	4 (5,7)	9,09

EA: Evento adverso. Eventos/100 PA: número de eventos por 100 pacientes-ano (336 dias = 48 semanas por ano) = número de eventos/duração total do período de análise de segurança em 100 pacientes-ano.

Fonte: Adaptado de Goralski et al. (2024) (52).

4.3.4 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés do ensaio clínico aberto de braço único VX20-445-111 foi realizada utilizando a ferramenta ROBINS-I (178). O estudo avaliado apresentou baixo risco nos domínios de viés devido a fatores de confusão, viés na seleção dos participantes para o estudo, viés na classificação das intervenções e viés devido a desvios das intervenções pretendidas para todos os desfechos avaliados.

No entanto, os desfechos mudança absoluta em LCI_{2.5}, mudança absoluta na concentração de elastase-1 fecal e mudança absoluta na concentração de calprotectina fecal foram classificados como apresentando risco moderado de viés no domínio de viés devido a dados ausentes, pois tiveram mais de 10% de dados faltantes;

todos os desfechos foram classificados como apresentando risco crítico de viés no domínio de viés na mensuração do desfecho devido ao conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo pelos avaliadores dos desfechos **(Tabela 14)**.

De acordo com a diretriz E11A do Conselho Internacional para Harmonização dos Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH), ensaios clínicos de braço único, apesar de suas limitações, podem ser o desenho de estudo mais apropriado para gerar evidências nesse grupo etário, em um cenário com comparadores notavelmente inferiores (mesmo que ativos) (189).

As evidências existentes para ELX/TEZ/IVA em pacientes com seis anos ou mais demonstram benefício do tratamento em relação ao placebo e a outros moduladores da CFTR (22–50), com diretrizes recentes recomendando a transição de pacientes em monoterapia ou terapia dupla para ELX/TEZ/IVA (125). Além disso, é importante observar que a ferramenta ROBINS-I não foi projetada para avaliação de estudos sem braço comparador e pode penalizar excessivamente estudos de braço único.

Tabela 14. Risco de viés do estudo de braço único VX20-445-111 (51)

Desfecho	Viés por confusão	Viés na seleção dos participantes	Viés na classificação das intervenções	Viés por desvios das intervenções pretendidas	Viés por dados ausentes	Viés na mensuração do desfecho	Viés na seleção do resultado reportado	Viés geral
Mudança absoluta em LCI _{2,5}	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico	Baixo	Crítico
Mudança absoluta na concentração de cloreto no suor	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Crítico
Taxa de exacerbação pulmonar por ano	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Crítico
Mudança absoluta em IMC	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Crítico
Mudança absoluta no escore z de IMC por idade	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Crítico
Mudança absoluta no escore z de peso por idade	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Crítico
Mudança absoluta na concentração de elastase-1 fecal	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico	Baixo	Crítico
Mudança absoluta na concentração de calprotectina fecal	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico	Baixo	Crítico
Mudança absoluta na concentração de tripsinogênio imunorreativo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Crítico

4.3.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE. A certeza da evidência do ensaio clínico foi classificada como qualidade moderada para os desfechos críticos de mudança absoluta em $LCI_{2,5}$ (função pulmonar), mudança absoluta na concentração de cloreto no suor (função da proteína CFTR) e para os desfechos importantes de taxa de exacerbação pulmonar por ano e mudança absoluta no escore z de IMC por idade. Os desfechos de segurança também foram classificados como moderadamente certos (**Tabela 15**).

A certeza da evidência foi classificada como baixa para os desfechos importantes de mudança absoluta em IMC, mudança absoluta no escore z de peso por idade, mudança absoluta na concentração de elastase-1 fecal, mudança absoluta na concentração de tripsinogênio imunorreativo e mudança absoluta na concentração de calprotectina fecal (**Tabela 15**).

É importante mencionar que a ferramenta GRADE, muito relevante para avaliar o corpo total de evidências científicas existentes sobre uma intervenção, penaliza estudos sem grupo comparador. Como mencionado na seção anterior, ensaios clínicos de braço único são o único desenho possível para este grupo etário em um cenário com comparadores notavelmente inferiores (mesmo que ativos), como é o caso dos comparadores ELX/TEZ/IVA (177,190). Além disso, a evidência disponível para pacientes de dois a cinco anos não é a única disponível sobre a terapia tripla – ela faz parte de um programa de desenvolvimento clínico considerado extenso e robusto, especialmente no cenário de doença rara. No Relatório de Recomendação ELX/TEZ/IVA nº 844 para pacientes com seis anos ou mais, a certeza da evidência foi considerada moderada a alta para desfechos críticos e importantes (191).

Assim, a certeza da evidência específica para a população pré-escolar deve ser avaliada frente às limitações éticas para condução de um estudo com grupo comparador e frente às evidências robustas sobre o medicamento em crianças mais velhas, adolescentes e adultos.

Tabela 15. Certeza da evidência do ensaio clínico segundo a ferramenta GRADE

Nº de estudos	Avaliação da certeza						Certeza	Importância
	Desenho do estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Mudança absoluta em LCI_{2,5}								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	CRÍTICO
Mudança absoluta na concentração de cloreto no suor								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	CRÍTICO
Taxa de exacerbação pulmonar por ano								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	IMPORTANTE
Mudança absoluta em IMC								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhuma	⊕⊕○○ Baixo ^{a,c}	IMPORTANTE
Mudança absoluta no escore z de IMC por idade								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	IMPORTANTE
Mudança absoluta no escore z de peso por idade								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhuma	⊕⊕○○ Baixo ^{a,c}	IMPORTANTE
Mudança absoluta na concentração de elastase-1 fecal								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhuma	⊕⊕○○ Baixo ^{a,c}	IMPORTANTE
Mudança absoluta na concentração de calprotectina fecal								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhuma	⊕⊕○○ Baixo ^{a,c}	IMPORTANTE
Mudança absoluta na concentração de tripsinogênio imunorreativo								
1	Ensaio clínico randomizados	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhuma	⊕⊕○○ Baixo ^{a,c}	IMPORTANTE
EA de qualquer gravidade								

Nº de estudos	Avaliação da certeza						Certeza	Importância
	Desenho do estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
1	Ensaio clínico randomizado	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	IMPORTANTE
EA sérios								
1	Ensaio clínico randomizado	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	CRÍTICO
EA que levaram à descontinuação								
1	Ensaio clínico randomizado	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	CRÍTICO

Explicações:

a. Risco moderado de viés

b. IC 95% amplo

c. IC 95% não informado

4.4 Discussão das evidências científicas

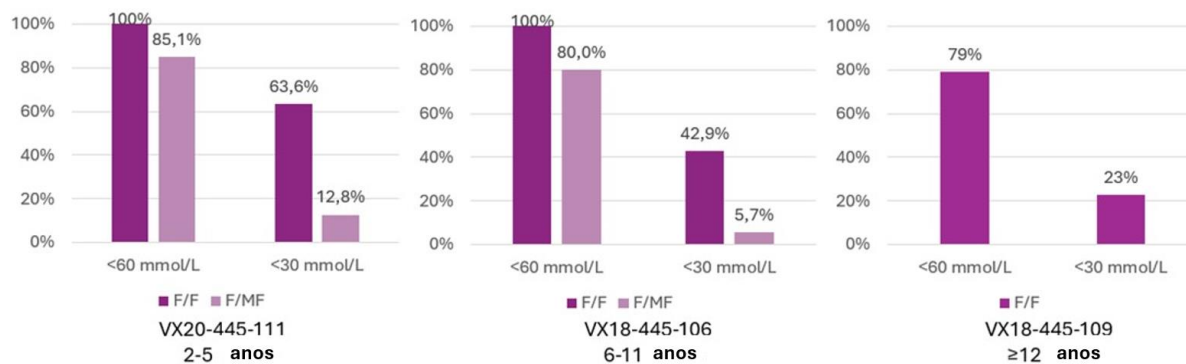
O ensaio clínico pivotal VX20-445-111 e sua extensão aberta VX20-445-112 demonstraram que a intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA é eficaz e segura para crianças de dois a cinco anos com pelo menos uma variante F508del. Foram observadas melhorias rápidas e sustentadas na função pulmonar e na função da proteína CFTR. Houve baixa taxa de exacerbações pulmonares. Os parâmetros de crescimento melhoraram ou permaneceram estáveis. Além disso, foi demonstrada melhora na função pancreática, com aumento nos casos de reversão da insuficiência com uso prolongado do medicamento (51,52).

A função pulmonar foi avaliada por $LCI_{2,5}$, uma medida mais sensível do que VEF1 para mostrar danos precoces aos pulmões. Um estudo brasileiro mostrou que 96% das crianças apresentavam dano estrutural precoce em exames de imagem (6). No estudo incluído, a média de $LCI_{2,5}$ foi considerada anormal na linha de base, e houve melhora significativa até a quarta semana de tratamento, que se manteve ao longo do tempo (51,52). A redução observada de mais de 0,8 unidade é ainda mais relevante quando comparada ao aumento estatisticamente significativo de 0,40 unidades de $LCI_{2,5}$ por ano observado em crianças menores de seis anos (183). Apesar de ser uma medida importante, especialmente para crianças dessa faixa etária que não conseguem realizar espirometria, e ser recomendada para monitoramento por algumas diretrizes (16,146), ela não é comumente adotada na prática clínica brasileira.

A melhora da função da proteína CFTR, medida pela concentração de cloreto no suor, está associada a maiores ganhos terapêuticos com o uso de moduladores da CFTR (113). Além disso, o teste do suor é um exame simples, já recomendado pelo PCDT de fibrose cística para monitoramento do tratamento com moduladores da CFTR (17). No estudo incluído, foi demonstrada redução significativa na concentração de cloreto no suor já na quarta semana de tratamento, mantida a longo prazo (51,52).

O início precoce do tratamento parece estar relacionado a maior benefício na restauração da função da proteína CFTR. Ao comparar ensaios clínicos de ELX/TEZ/IVA, observou-se que quanto mais cedo os pacientes iniciavam o tratamento, maior a proporção que atingia concentração de cloreto no suor <30 mmol/L (faixa normal) (37,38,51) (**Figura 22**). Além disso, como a proteína CFTR está presente em diversos tecidos, melhorar sua função pode ter impacto positivo na saúde geral dos pacientes.

Figura 22. Proporção de pacientes tratados com moduladores da CFTR em ensaios clínicos com concentração de cloreto no suor <60 mmol/L e <30 mmol/L, por faixa etária



Fonte: Adaptado de Goralski et al. (2023) (51), Zemanick et al. (2021) (37) e Sutharsan et al. (2022) (38).

A taxa de incidência de exacerbações pulmonares no estudo pivotal foi de 0,32 por ano (51), muito inferior à taxa média de 3,66 exacerbações por pessoa-ano relatada em um ensaio clínico randomizado com crianças menores de cinco anos (184). É importante observar que o resultado pode ter sido influenciado pelo isolamento social durante a pandemia de Covid-19, mas está alinhado ao benefício observado com ELX/TEZ/IVA em pacientes adultos brasileiros, reduzindo a taxa de 2,96 para 0,22 exacerbações pulmonares por ano (163).

A FC está relacionada a dificuldades de crescimento e risco de desnutrição (74). As crianças participantes do estudo apresentavam parâmetros de crescimento e nutrição normais na linha de base e, diferentemente do esperado pela história natural da doença, mantiveram desenvolvimento normal durante o uso prolongado de ELX/TEZ/IVA (51,52). Esse resultado pode estar relacionado à melhora da função pancreática e à redução da inflamação intestinal observadas no estudo (51,52).

A perda da função pancreática ocorre muito cedo na fibrose cística, com 85% dos pacientes diagnosticados com insuficiência pancreática antes do primeiro ano de vida. Nesse cenário, o tratamento com ELX/TEZ/IVA mostrou melhora nos marcadores de função pancreática (elastase-1 fecal e tripsinogênio imunorreativo), com tendência a maiores ganhos terapêuticos com tratamento contínuo. O número de pacientes que atingiu a marca de suficiência pancreática (elastase-1 fecal >200 µg/g) aumentou com o uso prolongado do medicamento (51,52). Outro estudo com 70 crianças em uso de moduladores da CFTR mostrou associação negativa entre idade e mudanças na elastase-1 fecal (192). Esses resultados podem estar relacionados à restauração da função da proteína CFTR o mais cedo possível, destacando a importância da intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA.

O ensaio clínico pivotal VX20-445-111 e sua extensão aberta VX20-445-112 fazem parte do programa de desenvolvimento clínico de ELX/TEZ/IVA (51,52). Priorizando a segurança dos pacientes, os estudos começaram com pacientes de 12 anos ou mais (38,44–49), depois com pacientes entre seis e 11 anos (37,49,50) e, finalmente, com pacientes entre dois e cinco anos (51,52). Para pacientes com seis anos ou mais, foram conduzidos ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés e certeza de evidência moderada a alta, segundo avaliação da Conitec (191). Esses estudos demonstraram, com grande magnitude de efeito, os benefícios da terapia tripla com ELX/TEZ/IVA na melhora da função pulmonar, redução da incidência de exacerbações pulmonares e melhora da qualidade de vida, entre outros (37,38,44–50).

Ensaio clínico de braço único são o único desenho possível para essa faixa etária em um cenário com comparadores notavelmente inferiores (mesmo que ativos), como é o caso dos comparadores ELX/TEZ/IVA (177,190). Para lumacaftor/ivacaftor, em um cenário de menor certeza quanto à superioridade do tratamento, foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com pacientes de dois a cinco anos e homocigotos para a variante F508del. Em 48 semanas, foi demonstrada alta probabilidade de superioridade em relação à progressão da doença pulmonar avaliada

por ressonância magnética de tórax, bem como benefícios na função da proteína CFTR, parâmetros de crescimento e função pancreática em comparação ao placebo (190).

Como a etiologia e a fisiopatologia da fibrose cística são constantes ao longo da vida e ELX/TEZ/IVA atua na causa subjacente da doença, entende-se que a eficácia comprovada em pacientes com seis anos ou mais pode ser extrapolada para a população de dois a cinco anos. Além da plausibilidade biológica, estudos mostraram eficácia comparável em diferentes faixas etárias tanto para ELX/TEZ/IVA quanto para outros moduladores da CFTR (119,121,176,193–204). Por esse motivo, e também devido às exposições farmacocinéticas e segurança comparáveis, a extrapolação da eficácia foi considerada apropriada pela *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), Anvisa (205–207) e por agências de avaliação de tecnologias em saúde (19–21), conforme demonstrado na próxima seção.

Em resumo, as evidências existentes para a população de dois a cinco anos, bem como todo o corpo de evidências existentes para ELX/TEZ/IVA, demonstram a segurança da intervenção precoce e seu efeito na modificação da história natural da doença.

5 ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE

Os principais parâmetros e resultados do modelo de avaliação econômica estão resumidos na **Tabela 16**. A estrutura do modelo é a mesma apresentada para a avaliação de ELX/TEZ/IVA em pacientes com pelo menos uma variante F508del iniciando tratamento aos 6 anos ou mais, considerada adequada pela Conitec (191). Cada tópico será discutido em detalhe em sua respectiva seção.

Tabela 16. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-efetividade

Componente	Descrição
Tipo de análise econômica	Análise de custo-efetividade
Tipo de modelo	Microsimulação
Perspectiva	SUS
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs)
Horizonte temporal	Vida inteira
População	Pacientes com fibrose cística com dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del
Intervenção	ELX/TEZ/IVA com MCS
Comparadores	MCS disponível no SUS e recomendado no PCDT de Fibrose Cística
Custo mensal	ELX/TEZ/IVA: R\$ 35.231,28
Custo anual	ELX/TEZ/IVA: R\$ 459.579,47 (sem desconto)
Principais fontes de dados	O risco basal de mortalidade foi estimado com base na mortalidade específica por idade da curva de sobrevivência da população com fibrose cística derivada do Relatório REBRAFC 2016. Perfis de risco basal foram derivados de ensaios clínicos de 6 a 11 anos, pois o modelo requer valores de VEF1 para estimar sobrevivência. VEF1 não é considerado medida válida de função pulmonar na primeira infância e não foi avaliado no Estudo 111. Pacientes em ELX/TEZ/IVA apresentam a mesma redução na taxa

Componente	Descrição
	<p>de declínio da função pulmonar entre 2 e 5 anos que ocorre no período pós-agudo do uso de ELX/TEZ/IVA. Ao completar 6 anos, experimentam a melhora aguda observada no estudo de 6 a 11 anos, seguida pela mesma taxa de declínio observada entre 2 e 5 anos.</p> <p>Taxas de descontinuação, adesão ao tratamento e eventos adversos foram obtidas dos estudos 111 e 112, específicos para pacientes de 2 a 5 anos.</p>
Resultados Caso base	<p>O uso de ELX/TEZ/IVA proporcionou um aumento médio de 2,4% em ppVEF₁ ao longo da vida, em comparação com uma redução de 38,5% no braço MCS. Houve uma redução de 96,2% na proporção de pacientes submetidos a transplante pulmonar e um aumento de 69,9% na proporção de anos de vida não descontados com doença leve.</p> <p>O tratamento com ELX/TEZ/IVA mostrou sobrevida incremental de 4,5 anos (18,5 vs. 14,0) (descontados) e 35,4 anos (65,7 vs. 30,3) (não descontados).</p> <p>ELX/TEZ/IVA proporcionou 5,8 AVAQs (18,4 vs. 12,6) (descontados) e 37,8 AVAQs (60,1 vs. 22,3) (não descontados).</p> <p>O RCEI vs. MCS é de R\$ 763.514 por AVAQ ganho.</p>

AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade MCS: melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; ppVEF₁: percentual previsto do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; SUS: Sistema Único de Saúde

5.1 Objetivo

Avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA em pacientes com FC com dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del do gene *CFTR*.

5.2 Métodos

5.2.1 Perspectiva

A perspectiva da análise é a do SUS, incluindo apenas custos médicos diretos.

5.2.2 Horizonte temporal

A análise de custo-efetividade foi conduzida considerando um horizonte temporal de vida inteira, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (208).

5.2.3 Comparadores

O comparador considerado nesta análise são os MCS.

5.2.4 Taxa de desconto e análise de cenário

Foi aplicada taxa de desconto anual de 5% para custos e resultados, conforme Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (208).

Devido à natureza crônica da fibrose cística e ao benefício do ELX/TEZ/IVA em aumentar significativamente a sobrevida, conforme demonstrado no estudo brasileiro publicado no ISPOR em 2022 (209), a Vertex propõe diferentes taxas de desconto, alterando o desconto nos desfechos para 1,5% e variando o desconto para custos entre 5% e 3,5%, seguindo recomendações internacionais (210,211) e a nova Diretriz de Análise Econômica da Rebrats (212). Esses cenários são detalhados na subseção **Análise de cenários**.

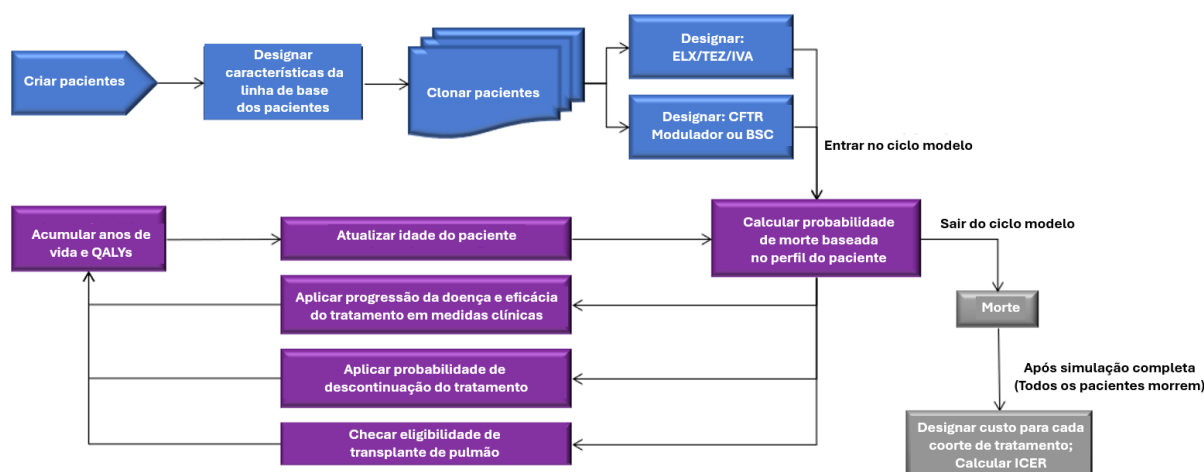
5.2.5 Estrutura do modelo

O modelo de custo-utilidade é o mesmo considerado adequado para a decisão de incorporação do ELX/TEZ/IVA em pacientes com pelo menos uma variante F508del iniciando tratamento aos 6 anos ou mais, porém com modificações para incluir faixa etária diferente (191). Trata-se de um modelo de microsimulação desenvolvido em Microsoft Excel®. Essa abordagem é adequada para modelar pacientes com fibrose cística, pois captura a heterogeneidade da doença e acompanha características específicas do paciente ao longo do tempo, bem como efeitos do tratamento que influenciam a sobrevida.

A estrutura do modelo é apresentada na **Figura 23**. Para cada comparação, são simuladas duas coortes de pacientes com características basais idênticas, com o objetivo de estimar os custos e desfechos em pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA ou com o comparador.

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

Figura 23. Esquema do modelo de microsimulação



*As medições clínicas incluem ppVEF1 (volume expiratório forçado previsto em um segundo), ocorrência de exacerbações pulmonares, escore z de peso por idade e diabetes. ELX/TEZ/IVA: elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

As previsões de sobrevida de pacientes individuais ao longo do tempo foram derivadas combinando uma curva de sobrevida que aproxima a sobrevida da população brasileira com fibrose cística (FC) com um modelo de riscos proporcionais de Cox, que relaciona a sobrevida na FC a dez fatores de risco (213). O modelo de riscos proporcionais de Cox desenvolvido por Liou et al. (2001), utilizando dados do Registro de Pacientes do *Cystic Fibrosis Foundation* dos Estados Unidos (214), identificou as seguintes características clínicas do paciente como preditores de sobrevida em pacientes com FC: idade, sexo,

porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF1), número anual de exacerbações pulmonares, infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus* [S. aureus] e *Burkholderia cepacia* [B. cepacia]), DRFC e status de suficiência pancreática.

Essa metodologia permite que a mortalidade seja influenciada por diferenças nas características individuais dos pacientes que predizem a sobrevida. As diferenças de sobrevida entre as coortes de tratamento são causadas por diferenças em ppVEF1 e no número anual de exacerbações pulmonares, já que se assume que o tratamento com ELX/TEZ/IVA afeta essas duas características em pacientes que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos. As entradas de eficácia do tratamento para essas três características clínicas são derivadas dos ensaios clínicos de ELX/TEZ/IVA.

Pacientes simulados são avaliados no modelo usando ciclos de quatro semanas nos dois primeiros anos do horizonte temporal para capturar resultados de curto prazo (agudos) observados nos ensaios clínicos, e após esse período cada ciclo passa a ser anual. Entre 2 e 5 anos, idade e descontinuação são atualizadas a cada ciclo. Quando os pacientes completam 6 anos, idade, descontinuação e parâmetros clínicos de ppVEF1, taxa de exacerbações pulmonares, elegibilidade e ocorrência de transplante pulmonar e desenvolvimento de diabetes são armazenados para cada paciente em cada ciclo do modelo. Conforme explicado na seção de monitoramento do tratamento, ppVEF1 não é considerado confiável nem viável para pacientes de 2 a 5 anos. Assim, essa medida não foi incluída como desfecho no Estudo 111, conforme descrito na seção de Revisão Sistemática. Portanto, o modelo só começa a rastrear esse desfecho quando os pacientes completam 6 anos.

Após a conclusão da microsimulação para todos os pacientes, o modelo agrega as características clínicas em toda a coorte (por exemplo, totalizando o número de anos de vida em cada estrato de ppVEF1). Finalmente, os custos são atribuídos ao coorte, e não a cada paciente individualmente.

O modelo foi validado comparando-o com dados do mundo real de um estudo de longo prazo com pacientes com FC tratados com ivacaftor por cinco anos (215,216). As

projeções de sobrevida de 5 anos do modelo foram próximas às taxas de mortalidade observadas em 5 anos nas coortes tratadas e não tratadas com ivacaftor. Os resultados desse exercício confirmam a capacidade do modelo desenvolvido para prever desfechos clínicos de longo prazo, particularmente sobrevida, na avaliação do tratamento com ELX/TEZ/IVA (215,216).

5.2.6 Inputs do modelo

5.2.6.1 Prevalência de genótipos

A distribuição desses pacientes com relação aos genótipos apresentados na **Tabela 1** é apresentada na **Tabela 17**.

Tabela 17. Percentual de cada genótipo referente à variante F508del do gene *CFTR* na população de 2 a 5 anos de idade

Genótipo de FC	Prevalência
F/F	41,2%
F/MF	46,1%
F/G	3,4%
F/RF	9,3%

Fonte: Programa Genotipagem Vertex em parceria com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística

5.2.6.2 Mortalidade

A sobrevida de cada paciente foi derivada combinando uma curva de sobrevida que aproxima a sobrevida da população brasileira com FC com o modelo de riscos proporcionais de Cox publicado por Liou et al. (2001), que associa sobrevida na FC a nove fatores de risco (213). Essa metodologia permite que a mortalidade seja impactada por diferenças nas características individuais dos pacientes que predizem sobrevida, à medida que essas características evoluem ao longo do tempo. O modelo assume 100% de sobrevida para pacientes entre 2 e 5 anos, já que ppVEF1 (parâmetro-chave para estimar sobrevida) não é rastreado no modelo até os 6 anos. Essa é uma abordagem conservadora e subestima o efeito de ELX/TEZ/IVA, pois 25% das mortes por FC ocorrem em crianças até 4 anos (217).

5.2.6.3 Derivação da função de sobrevida para pacientes com FC

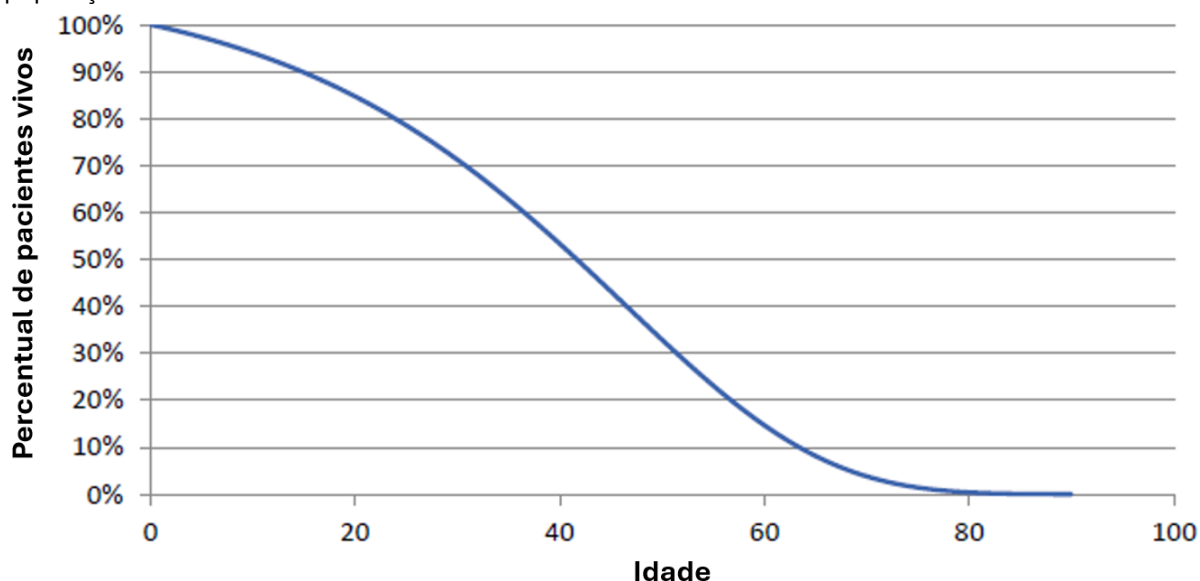
A sobrevida subjacente da população com FC na ausência de ELX/TEZ/IVA foi baseada na curva publicada no relatório do REBRAFC de 2016 (191,218). A curva de 2019 não foi utilizada por não ser considerada válida pelo GBEFC (219). Foi criada uma função ajustando equações paramétricas aos dados observados para derivar uma curva de referência que fornece probabilidades de sobrevida vitalícia. Essas curvas projetadas foram usadas para estimar risco basal de 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 extração eficiente e precisa dos dados da curva original. 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) (220,221).

A distribuição de Gompertz foi usada no ajuste paramétrico da função de sobrevida por apresentar melhor aderência. Os parâmetros da função de sobrevida baseados na função de Gompertz usados no modelo foram: escala (λ) = 0,00476255 e forma (γ) = 0,0513 (**Figura 24**).

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

Figura 24. Projeções de sobrevida do caso base, assumindo distribuição de Gompertz – baseada na população do REBRAFC



Foi estimada também uma comparação das projeções das curvas de sobrevida específicas para cada tratamento. Os anos residuais de vida incrementais (ou seja, anos desde a entrada no modelo) serão representados pela área entre as duas curvas de sobrevida, enquanto a sobrevida média incremental será representada pela distância entre as duas curvas no ponto em que 50% de cada coorte tiver falecido. Diferentemente da mediana, a média pode ser influenciada pela cauda longa da curva de sobrevida. Assume-se que o risco de mortalidade para pacientes com fibrose cística estimado no modelo não seja inferior ao da população geral do Brasil.

Esse método e parâmetros de distribuição são os mesmos usados na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del iniciando tratamento aos 6 anos ou mais, considerada adequada pela Conitec (191).

5.2.6.4 Relacionando características individuais à sobrevida

A razão de risco (HR) para cada indivíduo na linha de base é estimada por referência à mortalidade específica por idade da curva geral de sobrevida. Após a linha de base, a razão de risco é recalculada a cada ciclo do modelo, ajustando os valores para mudanças nas características clínicas ao longo do tempo usando o modelo de Cox desenvolvido por Liou et al. (2001) (213).

Embora o modelo de Cox não tenha sido atualizado desde sua publicação, os autores avaliaram seu desempenho com dados mais recentes do Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation e concluíram que o modelo original, publicado em 2001, ainda apresenta excelente calibração e discriminação quando aplicado a coortes posteriores, permanecendo robusto para prever sobrevida (222,223). Esses resultados apoiam o uso desse modelo de 2001 no presente estudo. As variáveis e seus respectivos coeficientes são apresentados na **Tabela 18**.

Tabela 18. Variáveis preditivas de sobrevida no modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001) (213) 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

Variável	Coefficiente	Erro padrão
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 agudas (máx. 5)	0,35	0,024
Exacerbações × <i>B. cepacia</i>	-0,28	0,06

ppVEF1 = porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo.

A HR basal de um indivíduo fornece um ponto de partida para projetar a sobrevivência ao longo do horizonte do modelo. Em cada ciclo do modelo, o hazard ratio do paciente é ajustado para refletir mudanças em qualquer um dos fatores de risco incluídos (por exemplo, aumento da idade, alterações na função pulmonar). Esse ajuste é obtido calculando o HR relativo aos próprios valores do paciente no ciclo anterior. A HR 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) (213) Para o fator de risco j , os x_j são os valores dos fatores de risco do indivíduo no ciclo corrente, e \bar{x}_j são os valores do ciclo anterior. Essa HR é então aplicado ao risco do indivíduo no ciclo anterior para derivar o risco no ciclo atual. Repetindo esse processo em múltiplos passos de tempo, o hazard ratio anual de pacientes com qualquer perfil inicial de risco pode ser estimado ao longo de todo o horizonte temporal.

O risco de mortalidade para pacientes com fibrose cística estimado no modelo não deve ser inferior ao da população geral brasileira. Foram utilizados dados de tabelas de vida específicas por idade e sexo do Brasil para impor esse limite (222). Assim, em cada ciclo do modelo, o risco de morte do paciente, calculado pelo método descrito acima, é comparado ao risco de mortalidade da população geral brasileira para uma pessoa do mesmo sexo e idade, com base nas tabelas do IBGE (222). O risco de morte atribuído ao indivíduo em um determinado ciclo é o maior resultado encontrado entre o risco calculado e o risco específico por idade e sexo da população geral brasileira.

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 a HR calculado para o ciclo e t é a duração do ciclo (em anos) (223). Após a morte, o paciente sai do modelo, e o perfil do próximo paciente entra no cálculo.

5.2.6.5 Estimativa da sobrevida populacional

Para calcular uma curva de sobrevida populacional a partir desses dados, são calculados o número de pacientes em risco de morte em cada idade, bem como o número de óbitos em cada idade. A partir disso, a sobrevida em cada ponto é calculada usando a equação do produto limite de Kaplan-Meier (224), descrita abaixo:

$$S(t) = S(t - 1) \times \left(1 - \frac{n \text{ mortes}_{(t-1,t)}}{n \text{ em risco}_{(t-1,t)}} \right)$$

Onde a sobrevida no tempo zero ($S(0)$) é definida como 100%. Essa fórmula gera a sobrevida em cada ponto, usada para construir curvas de sobrevida e estimar a mediana de sobrevida.

5.2.7 Características basais

Quatro das características clínicas selecionadas para ajuste da sobrevida (idade, sexo, ppVEF1 e escore z de peso por idade) foram derivadas de dados basais, em nível individual, de pacientes que participaram de estudos pivotais específicos (idade e genótipo), nos quais os pacientes eram virgens de tratamento com moduladores da CFTR na linha de base.

Dados de ppVEF1 não estão disponíveis para pacientes entre 2 e 5 anos, pois a espirometria não é um teste sensível e viável para essa faixa etária, conforme descrito na seção de Monitoramento do Paciente. Portanto, as características do perfil de risco basal dos pacientes entre 2 e 5 anos foram derivadas por amostragem de dados

individuais (sexo, ppVEF1 e escore z de peso por idade) de pacientes entre 6 e 11 anos dos ensaios clínicos e atribuídas aleatoriamente às idades 2, 3, 4 e 5 anos.

O ppVEF1 atribuído é a função pulmonar esperada na ausência de ELX/TEZ/IVA quando o paciente completa 6 anos no modelo (idade em que o modelo começa a acompanhar ppVEF1). Pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA entre 2 e 5 anos são assumidos como tendo ppVEF1 mais alto do que seus pares em MCS quando atingem 6 anos, para refletir a prevenção do declínio da função pulmonar nesses primeiros anos. Explicações adicionais são fornecidas na subseção **Declínio em longo prazo de ppVEF1**.

5.2.7.1 População heterozigota F/MF

As características basais da população F/MF foram derivadas de dados individuais dos seguintes ensaios clínicos de Fase 3/3b conduzidos na população F/MF:

- Subconjunto de pacientes F/MF do Estudo VX18-445-106 (Estudo 106), principal ensaio de ELX/TEZ/IVA, conduzido em pacientes F/F e F/MF entre 6 e 11 anos (N=39) (37);
- Estudo VX19-445-116 (Estudo 116), ensaio de Fase 3b de ELX/TEZ/IVA, conduzido em pacientes F/MF entre 6 e 11 anos (N=121) (50).

5.2.7.2 População homozigota F/F

As características basais da população F/F foram derivadas de dados individuais dos seguintes ensaios clínicos de Fase 3/3b:

- Estudo VX13-809-011 Parte B e Estudo VX14-809-109, ensaios de lumacaftor/ivacaftor em pacientes F/F entre 6 e 11 anos (N=257) (37,196);
- Subconjunto de pacientes F/F dos Estudos VX15-661-113 e VX16-661-115, ensaios de tezacaftor/ivacaftor conduzidos em pacientes F/F e F/RF entre 6 e 11 anos (N=113) (201,202);
- Subconjunto de pacientes F/F do Estudo 106, estudo pivotal de ELX/TEZ/IVA conduzido em pacientes F/F e F/MF entre 6 e 11 anos (N=28) (37).

Observa-se que os pacientes F/F entre 6 e 11 anos dos Estudos 106, VX15-661-113 e VX16-661-115 podem ter tido histórico prévio de uso de moduladores da CFTR antes da inclusão nos ensaios, mas foram obrigados a realizar um período de *washout* de 28 dias antes da triagem.

5.2.7.3 População heterozigota F/Gating

As características basais específicas da população *F/Gating* foram derivadas de pacientes ≥ 6 anos participantes de três ensaios clínicos de Fase 3:

- VX08-770-103 (ENVISION), ensaio pivotal de ivacaftor em pacientes de 6-11 anos com variante G551D (N=52) (203);
- VX12-770-111 (KONNECTION), ensaio de ivacaftor em pacientes ≥ 6 anos com variante *gating* não-G551D (N=39) (225);
- VX11-770-110 (KONDUCT), ensaio de ivacaftor em pacientes ≥ 6 anos com variante R117H (N=69) (226).

Esses três ensaios foram selecionados para criar um pool de pacientes semelhante aos pacientes *F/Gating* (incluindo F/R117H) incluídos no Estudo 104. Contudo, os ensaios de ivacaftor não exigiam que os pacientes tivessem a variante F508del no segundo alelo. Limitar esse subconjunto reduziria o número de pacientes disponíveis e aumentaria a variabilidade da população no modelo. A inclusão de todos os pacientes não deve impactar os resultados, pois vários estudos mostraram similaridades na carga e progressão da doença entre pacientes com variantes *gating* e F508del (227,228).

De forma semelhante ao descrito acima, para gerar perfis de risco basal de pacientes *F/Gating* entre 2 e 5 anos, foram usados dados basais de ensaios clínicos com pacientes entre 6 e 11 anos, atribuídos aleatoriamente às idades 2, 3, 4 e 5 anos.

5.2.7.4 População heterozigota F/RF

As características basais foram derivadas de pacientes com idade ≥ 6 anos que participaram de um dos dois ensaios clínicos de Fase 3, descritos abaixo, conduzidos em pacientes com F/RF:

- O subconjunto de pacientes F/RF do Estudo VX15-661-113 (N = 9) e do Estudo VX15-661-115 (N = 15), os ensaios clínicos de tezacaftor/ivacaftor em pacientes F/F e F/RF com idade entre 6 e 11 anos (196,229).

A taxa de exacerbações pulmonares que exigiram antibióticos IV e/ou hospitalização ocorridas no ano anterior à linha de base foi prevista condicionalmente ao ppVEF₁ e à idade, usando a relação derivada por Whiting et al. (2014) a partir dos dados do Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation dos EUA de 2004 publicados por Goss et al. (2007) (230,231).

O status de DRFC foi atribuído com base na idade dos pacientes no início do modelo, usando a prevalência específica por idade de CFRD conforme relatado no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (4,04% para pacientes com idade ≥ 6 anos) (7).

Conforme descrito abaixo, na seção **Progressão da doença e efeito do tratamento**, ppVEF₁, exacerbações pulmonares, escore z de peso por idade e status de CFRD são atualizados ao longo do tempo à medida que os pacientes avançam no modelo. Assume-se que a suficiência pancreática e o status de infecção respiratória permanecem inalterados desde a linha de base ao longo do tempo.

5.2.8 Progressão da doença e efeito do tratamento

5.2.8.1 Atualização das características dos pacientes

As características que predizem a sobrevivência de cada paciente simulado no modelo são atualizadas no início de cada ciclo. Essas características incluem idade, ppVEF₁, exacerbações pulmonares, escore z de peso para idade e diabetes relacionada à fibrose cística. Sexo, suficiência pancreática e status de infecção respiratória permanecem

inalterados desde o início e não são afetados pelo tratamento; portanto, essas características não são acompanhadas ao longo da duração do modelo. A idade e o diabetes são atualizados no início de cada ciclo, mas não são influenciados pelo tratamento atribuído. O ppVEF1, o escore z de peso para idade e o número anual de exacerbações pulmonares são atualizados a cada ciclo e podem variar entre clones dependendo do tratamento recebido. Além disso, a ocorrência de eventos relevantes, como descontinuação do tratamento e transplante pulmonar, é registrada em cada ciclo.

Os efeitos do tratamento com ELX/TEZ/IVA são derivados dos ensaios clínicos de Fase 3/3b específicos por idade e genótipo, bem como de seus respectivos estudos de extensão em regime aberto, quando disponíveis. Os inputs do modelo também são informados ou fundamentados por dados das análises interinas desses estudos de extensão em regime aberto, nos quais os pacientes dos ensaios clínicos randomizados foram acompanhados por um período prolongado de tratamento.

ppVEF1

Considera-se que o ELX/TEZ/IVA impacta o ppVEF1 no modelo de duas maneiras: (i) aumento agudo do ppVEF1 imediatamente quando os pacientes completam seis anos e (ii) redução da taxa de declínio do ppVEF1 no longo prazo. Foi aplicado um limite inferior de 15 para evitar valores irrealistas de ppVEF1.

Aumento agudo de ppVEF1

No modelo, os pacientes em uso de ELX/TEZ/IVA apresentam um aumento agudo no ppVEF1 em comparação ao valor basal, o qual é aplicado imediatamente após os pacientes completarem 6 anos de idade (idade em que o acompanhamento do ppVEF1 se inicia).

A magnitude e a duração da melhora aguda no ppVEF1 são determinadas por dados de ensaios clínicos específicos de idade e genótipo, além de pôr pressupostos quando tais dados não estão disponíveis. Conforme observado, o ppVEF1 não é medido no Estudo

111; portanto, quando os pacientes completam 6 anos, eles recebem um aumento agudo equivalente ao observado nos estudos com pacientes de 6 a 11 anos. Um resumo do aumento agudo no ppVEF1 está apresentado na **Tabela 19**. Como os dados do efeito do tratamento são ajustados para placebo, os pacientes tratados apenas com MCS não apresentam alteração no ppVEF1 durante o período agudo inicial.

Tabela 19. Inputs do modelo para o aumento agudo do ppVEF1 em relação ao valor basal durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos

Genótipo	Aumento agudo no ppVEF1 aplicado no modelo para indivíduos que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos de idade
F/MF	+11,0 aplicado aos 6 anos de idade com base na variação observada em pacientes F/MF com idades entre 6 e 11 anos no Estudo 116 (232)
F/F	+13,9 aplicado aos 6 anos de idade com base na variação ajustada por placebo em relação ao valor basal, observada em pacientes F/F com idades entre 6 e 11 anos no Estudo 106 ITC (37,233)
R/RF	+7,7 aplicados aos 6 anos de idade com base na eficácia observada em pacientes F/RF com idade ≥ 12 anos no Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população de 6 a 11 anos em comparação com a população com idade ≥ 12 anos
F/ <i>Gating</i>	+13,3 aplicado aos 6 anos de idade com base na eficácia observada em pacientes F/ <i>Gating</i> com idade ≥ 12 anos no Estudo 104 e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos em comparação com a população ≥ 12 anos.

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; F: Variante F508del; MF: Variante “Minimal function”; ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo; RF: Variante “Residual function”

Declínio em longo prazo de ppVEF1

As estimativas de declínio anual da função pulmonar na ausência de tratamento com um modulador da CFTR e aplicadas ao longo do horizonte temporal para MCS foram obtidas a partir de três estudos em mundo real e estão descritas na **Tabela 20**. Um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com variante F/RF (n = 889 pacientes) ou variante F/F (n = 11.916 pacientes) do Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation, no período de 2006 a 2014 (234). A análise derivou taxas anuais específicas de declínio do ppVEF1 separadas para as populações F/F e F/RF. Os dois últimos estudos são prospectivos, multicêntricos, baseados em consultas, de caráter observacional, envolvendo pacientes com fibrose cística nos Estados Unidos e no Canadá, incluindo todos os genótipos. Foram conduzidos em adultos com idade ≥ 18 anos (N = 4.161; dados coletados entre 1994 e 2005) e em pacientes pediátricos com

idade <18 anos (N = 4.866; dados coletados entre 1994 e 1997), respectivamente. (235,236).

Na ausência de taxas específicas de declínio da função pulmonar por genótipo para as populações F/MF e F/Gating, foram aplicadas as taxas de declínio do ppVEF1 relatadas para pacientes F/F no estudo de Sawicki et al. (234). Essa é uma suposição razoável, considerando a carga de doença semelhante e a progressão esperada para pacientes com F/F e outros genótipos que contêm F508del (227,228). Além disso, em dados relatados em uma revisão sistemática, oito estudos avaliaram o efeito do genótipo *CFTR* sobre o declínio da função pulmonar. Os resultados gerais sugeriram que pacientes F/F e heterozigotos para F508del apresentaram uma taxa semelhante de declínio da função pulmonar ao longo do tempo (237). Outra análise do Registro Canadense de Pacientes com Fibrose Cística constatou que tanto os pacientes F/F quanto os heterozigotos para F508del apresentaram um declínio de aproximadamente 10% no ppVEF1 ao longo de um período de 9 anos (238).

Tabela 20. Inputs do modelo para a variação anual dependente da idade no 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

F: variante F508del; MF: Variante "Minimal function"; ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo. Fonte: Konstan (234–236)

Para refletir o benefício do tratamento com ELX/TEZ/IVA, foi aplicada uma redução no declínio da função pulmonar ao grupo tratado. Nesse grupo, o declínio anual da função pulmonar inicia para todos os pacientes ao término do período agudo inicial, ou seja, depois da melhora aguda no ppVEF1 para pacientes que completam 6 anos. Para os pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA, aplica-se uma redução de 90% nas taxas de declínio observadas entre pacientes não tratados, a fim de capturar o efeito sobre a progressão da doença a longo prazo.

Na análise de coorte observacional de ELX/TEZ/IVA pareada ao registro com base no conjunto final de dados do Estudo 105 (192 semanas), um total de 456 pacientes com idade ≥ 12 anos tratados com ELX/TEZ/IVA por até 192 semanas no Estudo 105 foram pareados por escore de propensão com 1.561 pacientes controle não tratados, com genótipo F/MF, provenientes do Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation (239). A taxa anualizada estimada de variação no ppVEF1 entre pacientes F/MF e F/F tratados com ELX/TEZ/IVA durante o período do estudo foi de +0,04 pontos percentuais, em comparação com um declínio de -1,88 pontos percentuais observado no grupo controle pareado. Isso corresponde a uma mudança total de 102,1% (IC 95%: 87,5%, 116,8%) na taxa de declínio da função pulmonar.

Resultados comparáveis foram observados em um estudo longitudinal, retrospectivo e não intervencional, desenhado para avaliar o benefício clínico de ELX/TEZ/IVA em comparação com uma coorte concorrente de pacientes não elegíveis para ELX/TEZ/IVA no Registro de pacientes da Cystic Fibrosis Foundation dos EUA. O estudo não observou declínio significativo da função pulmonar, em média, entre a coorte tratada com ELX/TEZ/IVA durante até 2 anos de acompanhamento (taxa anualizada de variação: -0,03 [IC 95%: -0,18; 0,07]), resultando em uma redução de 99% na taxa de declínio do ppVEF1 (IC 95%: 92%; 103%) quando comparado à coorte em uso de MCS (-2,24 [IC 95%: -2,66; -1,80]). Embora tanto a análise da taxa de variação pareada ao registro do Estudo 105 quanto o estudo de coorte com MCS tenham mostrado ausência de declínio no ppVEF1 em relação aos controles não tratados ao longo de períodos prolongados de acompanhamento, o modelo aplica de forma conservadora uma redução de 90% para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA em todos os genótipos após o período agudo inicial, a fim de permitir algum declínio da função pulmonar ao longo do horizonte de vida (239).

Na ausência de dados clínicos de longo prazo disponíveis para estimar diretamente o efeito de ELX/TEZ/IVA sobre o declínio do ppVEF1 em pacientes com idade entre 6 e 11 anos, o modelo assume que a redução na taxa anual de declínio do ppVEF1 é consistente com as estimativas utilizadas em pacientes com idade ≥ 12 anos, ou seja, 90%. Essa é uma suposição conservadora, já que a análise interina do estudo de

extensão aberto de ELX/TEZ/IVA conduzido em pacientes de 6 a 11 anos, Estudo VX19-445-107 (Estudo 107), mostrou que as melhorias no ppVEF1 observadas após 24 semanas de tratamento no Estudo 106 (diferença média de LS: 10,2; IC 95%: 7,9 a 12,6) foram sustentadas por mais 144 semanas de tratamento (mudança média de LS em relação ao basal até a Semana 144 do Estudo OLE 107: 10,1; IC 95%: 6,0 a 14,1), resultando em uma taxa anual de variação no ppVEF1 de +0,10 pontos percentuais (IC 95%: -0,92 a 1,12) (240). A manutenção da função pulmonar observada com ELX/TEZ/IVA contrasta com o declínio esperado de 1 a 2 pontos percentuais por ano na função pulmonar em pacientes não tratados com idade entre 6 e 11 anos (234,235).

Para refletir a preservação da função pulmonar em pacientes que iniciaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA entre 2 e 5 anos de idade, foi assumida uma redução na proporção de perda da função pulmonar até que os pacientes completassem 6 anos. A taxa de redução do declínio da função pulmonar durante as idades de 2 a 5 anos com ELX/TEZ/IVA, em comparação com MCS, foi considerada a mesma que a adotada de forma conservadora para a redução do declínio do ppVEF1 após o período de melhora aguda, ou seja, 90%.

A taxa de preservação da função pulmonar em pacientes que iniciaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA entre 2 e 5 anos de idade, em comparação com pacientes tratados com MCS, foi calculada multiplicando-se o número de anos-paciente no modelo antes dos 6 anos de idade pela variação anual do ppVEF1 observada entre 2 e 5 anos com MCS e pela proporção evitada de declínio do ppVEF1 de 90%. A variação anual do ppVEF1 entre 6 e 12 anos de idade é de 1,32, fator considerado como proxy para o declínio médio experimentado por pacientes entre 2 e 5 anos.

Taxa de preservação da função pulmonar

= Anos desde a entrada no modelo até 6 anos de idade

** mudança anual em ppVEF1 * redução do declínio de ppVEF1*

Por exemplo, estima-se que um paciente que entrou no modelo aos 2 anos de idade utilizando ELX/TEZ/IVA evitou 1,19 pontos percentuais ($1,32 * 90\%$) em ppVEF1 por ano durante os anos de 2 a 6 (intervalo de 4 anos), resultando em um ppVEF1 4,76 pontos

percentuais maior aos 6 anos em comparação com seu clone que não utilizou ELX/TEZ/IVA.

Exacerbação pulmonar

O modelo de microsimulação acompanha as exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos de eventos que são preditivos da sobrevivência em pacientes com fibrose cística (213). 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 Registro de Pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation* de 2004, com base em uma publicação de Goss et al. (2007) (230) em que as taxas de exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalização aumentaram conforme o ppVEF1 diminuía. Os dados relatados foram ajustados a uma função exponencial para fornecer uma relação contínua entre as taxas de exacerbação pulmonar e o ppVEF1 (231):

$$\text{Taxa de exacerbações pulmonares} = ae^{-b \times \text{ppVEF1}}$$

Duas equações são aplicadas: uma para pacientes com idade entre 6 e 17 anos ($a = 8,594$; $b = 0,035$) e outra para pacientes com 18 anos ou mais ($a = 3,789$; $b = 0,026$). As exacerbações pulmonares não são estimadas para pacientes de 2 a 5 anos no modelo, uma vez que não há dados de ppVEF1 disponíveis para essa faixa etária; isso é considerado uma suposição razoável, porém conservadora, dado que os eventos de exacerbação pulmonar são menos frequentes nesse grupo etário. Além disso, a taxa de exacerbações não foi específica por genótipo.

As taxas de exacerbações pulmonares para pacientes com idade ≥ 6 anos tratados apenas com MCS são previstas com base no ppVEF1 em cada ciclo ao longo do horizonte temporal do modelo, utilizando a relação descrita anteriormente; o mesmo se aplica aos pacientes simulados tratados com ELX/TEZ/IVA a partir dos 12 anos, mas a taxa é multiplicada por uma razão de taxas para refletir o benefício nesse desfecho. As taxas de exacerbações pulmonares foram derivadas dos principais ensaios realizados em pacientes com idade ≥ 12 anos, nos quais os moduladores da CFTR impactam tanto

o ppVEF1 quanto as exacerbações pulmonares. Considerando que esses dois estágios clínicos são inter-relacionados, o impacto de ELX/TEZ/IVA na ocorrência de exacerbações pulmonares pode ser parcialmente explicado pelas melhorias observadas no ppVEF1.

Para ajustar um possível duplo contagem dos efeitos do tratamento sobre o ppVEF1 e sobre as exacerbações pulmonares no modelo, foram utilizadas técnicas de calibração para derivar uma razão da taxa de exacerbações para ELX/TEZ/IVA em relação ao MCS que considerasse a melhora aguda no ppVEF1. Para isso, uma coorte de pacientes foi simulada e a entrada no modelo para o efeito do tratamento sobre exacerbações pulmonares foi calibrada, de modo que a taxa relativa resultante de exacerbações pulmonares entre pacientes recebendo ELX/TEZ/IVA e aqueles recebendo apenas MCS correspondesse ao efeito do tratamento sobre exacerbações pulmonares que requerem antibióticos IV e/ou hospitalizações observado nos ensaios clínicos.

A taxa de exacerbações pulmonares que requerem hospitalização e/ou tratamento com antibióticos IV do Estudo 102 (RR: 0,22) foi calibrada ao longo de um período de dois anos para evitar a dupla contagem do efeito direto de ELX/TEZ/IVA sobre as exacerbações pulmonares e do efeito indireto mediado pela preservação do ppVEF1, resultando em uma razão de taxa ajustada de exacerbações pulmonares de 0,31 para ELX/TEZ/IVA em pacientes F/MF com idade ≥ 12 anos. De forma consistente, a proporção de pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA que apresentaram exacerbações pulmonares infecciosas registradas como evento adverso nos Estudos 103, 104 e 109 (outros genótipos) foi 72-84% menor do que a proporção nos grupos comparadores ativos. Esses resultados sugerem que o efeito do tratamento com ELX/TEZ/IVA ajustado por placebo sobre exacerbações pulmonares, capturado como desfecho de eficácia, provavelmente é semelhante, senão maior, ao observado no Estudo 102. Portanto, de forma conservadora, a mesma taxa calibrada (0,31) foi adotada para todos os genótipos **(Tabela 21)** (241).

Tabela 21. Inputs do modelo para moduladores da CFTR: razão de taxas de exacerbações pulmonares em pacientes recebendo tratamento com ELX/TEZ/IVA

	Razão de taxas de exacerbações pulmonares não calibrada	Fonte	Razão de taxas de exacerbações pulmonares calibrada
F/MF	0,22	Study 102 (241)	0,31
F/F	0,22	Pressuposto do estudo 102 (241)	0,31
F/RF	0,22	Pressuposto do estudo 102 (241)	0,31
F/ <i>Gating</i>	0,22	Pressuposto do estudo 102 (241)	0,31

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; F: F508del variant; MF: Variante “Minimal function”; RF: Variante “Residual function”

Para pacientes modelados que receberam ELX/TEZ/IVA entre 6 e 11 anos de idade, não se assume efeito do tratamento sobre exacerbações pulmonares que requerem antibióticos IV e/ou hospitalização, uma vez que os principais ensaios conduzidos nessa faixa etária não sustentaram a estimativa de uma razão de taxas em comparação com pacientes não tratados. Assumir ausência de efeito sobre exacerbações pulmonares entre 6 e 11 anos é considerado uma suposição conservadora; provavelmente, o efeito do tratamento em pacientes mais jovens é semelhante ao observado em adolescentes e adultos, mas os eventos ocorrem com menor frequência nessa faixa etária e, portanto, um efeito do tratamento é mais difícil de detectar em um ensaio clínico.

Os métodos para derivação da taxa de exacerbações pulmonares e calibração são os mesmos utilizados na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del iniciando tratamento aos seis anos ou mais e foram considerados adequados pela Conitec (191).

Escore Z de peso para idade

Conforme relatado na seção de Revisão Sistemática, os pacientes que iniciaram o tratamento entre 2 e 5 anos não apresentaram alteração no escore Z de peso para idade, com base nos resultados do Estudo 111. O escore Z de peso para idade basal foi considerado normal, e os pacientes mantiveram esse resultado durante o acompanhamento. É importante destacar que o preço do tratamento não é afetado pela mudança de peso, já que todas as apresentações de ELX/TEZ/IVA possuem o mesmo preço de lista (preço flat).

Diabetes relacionada à fibrose cística

A DRFC é comum em adolescentes e adultos com a doença, já que ela compromete gravemente a função pancreática. Cada paciente que não apresentava diabetes no início da análise poderia potencialmente desenvolver a condição em cada ciclo subsequente. Assumiu-se que pacientes que iniciam o tratamento entre 2 e 5 anos de idade não estão em risco de desenvolver diabetes antes dos 6 anos.

O risco de desenvolver diabetes em cada ciclo do modelo foi estimado com base na prevalência anual de casos de DRFC no Brasil, de acordo com o REBRAFC 2021 (7), e ajustado pela incidência anual de diabetes específica por idade e sexo, obtida a partir de um estudo com pacientes do registro de fibrose cística do Reino Unido durante o período de 1996 a 2005 (242).

Este foi um estudo longitudinal conduzido em 50 clínicas de fibrose cística no Reino Unido, no qual 8.029 pacientes com idades entre 0 e 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 específicas por genótipo, a incidência anual de DRFC derivada desse estudo foi aplicada a todos os pacientes (**Tabela 22**).

A incidência do Reino Unido foi utilizada devido à ausência de dados locais após a revisão da literatura brasileira preparada para este dossiê. Essas entradas são as mesmas empregadas na avaliação de ELX/TEZ/IVA em pacientes com pelo menos uma variante F508del que iniciaram o tratamento a partir dos 6 anos de idade, e foram consideradas adequadas pela Conitec (191).

Tabela 22. Incidência de diabetes relacionada a FC por pessoa-ano

Idade (anos)	Homem	Mulher
2-5	A incidência de diabetes não é considerada para pacientes antes dos 6 anos de idade	
6 - 9	0,008	0,016
10 - 19	0,039	0,060
20 - 29	0,049	0,071
30 - 39	0,065	0,072

Idade (anos)	Homem	Mulher
≥40	0,051	0,029

5.2.8.2 Descontinuação e adesão ao tratamento

Os pressupostos de descontinuação e adesão foram os mesmos utilizadas na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del, as quais foram consideradas adequadas pela Conitec (191).

Descontinuação do tratamento

As taxas anualizadas de descontinuação do tratamento com ELX/TEZ/IVA para o período agudo (0–24 semanas), ou seja, durante a duração do ensaio clínico, foram obtidas a partir do estudo de Fase 3. As taxas anualizadas de descontinuação para o período pós-inicial/agudo (24–72 semanas) foram derivadas do estudo de extensão. A **Tabela 23** apresenta as taxas anuais de descontinuação por genótipo. O modelo não assume descontinuação de ELX/TEZ/IVA após o período pós-inicial/agudo.

Após a descontinuação, os pacientes deixam de receber os benefícios do tratamento com ELX/TEZ/IVA. Os pacientes mantêm o aumento agudo em ppVEF1 alcançado até o momento da descontinuação. No período pós-agudo, o ppVEF1 de um paciente que interrompeu o tratamento passa a diminuir de acordo com os valores dependentes da idade assumidos para pacientes em MCS em cada população (ou seja, sem redução aplicada). Se os pacientes interromperem o tratamento entre 2 e 5 anos de idade, receberão o aumento agudo em ppVEF1 aos 6 anos, mas apenas a preservação pulmonar obtida até o ponto da descontinuação. Além disso, assume-se que os pacientes que interrompem o tratamento apresentam exacerbações pulmonares na mesma taxa que os pacientes em MCS (ou seja, sem redução aplicada).

Tabela 23. Taxa anual de descontinuação no tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA

Genótipo, Modulador da CFTR	Pacientes que iniciam o tratamento entre 2 e 5 anos de idade		
	Período (semanas)	Taxa anual	Fonte
F/MF			
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,029	Estudo 111 (51)

Genótipo, Modulador da CFTR	Pacientes que iniciam o tratamento entre 2 e 5 anos de idade		
	Período (semanas)	Taxa anual	Fonte
	24-48	0,031	Estudo 112 (51)
F/F			
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,029	Estudo 111 (51)
	24-48	0,031	Estudo 112 (51)
F/RF			
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,029	Pressuposto baseado no Estudo 111 (51)
	24-48	0,031	Pressuposto baseado no Estudo 112 (51)
F/Gating			
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,029	Pressuposto baseado no Estudo 111 (51)
	24-48	0,031	Pressuposto baseado no Estudo 112 (51)

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor F: F508del variant; MF: Variante “Minimal function”; RF: Variante “Residual function”

Adesão ao tratamento

Com base nos dados de contagem de comprimidos do Estudo 111, a taxa de adesão específica ao tratamento (99,5%) é aplicada ao custo de ELX/TEZ/IVA durante o período de 24 semanas do estudo (51). A mesma taxa de adesão foi aplicada para todos os genótipos.

Após 24 semanas, foi aplicada uma taxa de adesão de 80% para refletir a adesão ao tratamento esperada em um cenário de mundo real. Essa estimativa foi baseada nos resultados de um estudo de coorte retrospectivo que analisou o impacto do ivacaftor sobre a utilização de recursos de saúde em um banco de dados administrativo dos Estados Unidos (243). O estudo mostrou que, entre 79 pacientes diagnosticados com fibrose cística que receberam prescrição de ivacaftor, a proporção média de posse do medicamento foi de 0,8.

Embora a adesão tenha sido menor do que a observada em estudos controlados, este estudo demonstrou benefícios clínicos consistentes com aqueles relatados em ensaios clínicos e outros estudos observacionais. Por exemplo, a análise retrospectiva mostrou uma redução de 49,9% na proporção de pacientes com hospitalização por todas as causas após o início do tratamento com ivacaftor ($p = 0,021$) (243). Isso é muito

semelhante à eficácia clínica observada com o uso de ivacaftor em um estudo de fase 3, randomizado e controlado por placebo, que demonstrou uma redução de 37% nas exacerbações pulmonares que exigiram hospitalização ao longo de um período de tratamento de 48 semanas em comparação com o placebo (244). Portanto, a eficácia de ELX/TEZ/IVA ao longo do tempo não foi ajustada.

5.2.8.3 Transplante de pulmão

De acordo com o PCDT de FC (22), O transplante pulmonar deve ser considerado para pacientes com fibrose cística em conformidade com o Normas Técnicas do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde (246–248). Os pacientes com FC são considerados elegíveis para transplante pulmonar nas seguintes condições: (a) ppVEF1 menor ou igual a 30% do previsto após broncodilatador; (b) hipoxemia em repouso: $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$; (c) hipercapnia: $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$; e (d) evolução clínica com exacerbações mais frequentes e mais graves ou infecções por cepas bacterianas multirresistentes (246–248). Assim, o modelo assume que, uma vez que o ppVEF1 de um paciente caia abaixo de 30%, ele se torna elegível para receber um transplante pulmonar.

Entre todos os pacientes elegíveis para transplante pulmonar, apenas uma proporção deles recebe efetivamente o transplante. Isso ocorre devido a diversos fatores, incluindo os requisitos da 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 detalhe qual paciente receberá o transplante. Portanto, para estimar a proporção de pacientes elegíveis que irão receber um transplante pulmonar, foi utilizada uma taxa de 24,5%, estimada com base nos dados disponíveis no Relatório Anual de 2019 do Registro Britânico de Fibrose Cística (249).

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

As consequências de receber um transplante pulmonar são refletidas no risco de morte, nos custos acumulados e nas utilidades atribuídas com base no tempo decorrido desde o transplante. Foi assumido um risco anual constante de mortalidade pós-transplante pulmonar de 14,2% no primeiro ano após o transplante e 5,4% em cada ano subsequente. Essas estimativas foram derivadas de dados de sobrevivência de 8.381 pacientes adultos com FC (todos os genótipos) que receberam transplante pulmonar entre janeiro de 1992 e junho de 2017, com uma sobrevida mediana de 9,9 anos (250).

A probabilidade de transplante e a sobrevida utilizadas neste dossiê são as mesmas empregadas na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del, as quais foram consideradas adequadas pela Conitec (191). O REBRAFC informa o número total de transplantes pulmonares realizados, mas não apresenta o número de pacientes com ppVEF1 \leq 30%. Quanto à sobrevida, não foi encontrada na literatura uma curva específica para FC no Brasil.

5.2.8.4 Eventos adversos

EAs, excluindo exacerbações pulmonares, que ocorreram em uma taxa \geq 5% dos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA e apresentaram uma diferença \geq 1% entre pacientes tratados e placebo no Estudo 102 foram selecionados para inclusão no modelo econômico (241). Essa regra foi aplicada para incluir eventos mais propensos a ocorrer em pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA do que em pacientes que recebem apenas MCS.

Para a população de 2 a 5 anos de idade que recebeu tratamento com ELX/TEZ/IVA, as taxas de eventos adversos foram derivadas do Estudo 111 para pacientes F/MF e aplicadas a todos os genótipos nessa faixa etária (51). As taxas de eventos adversos do MCS para pacientes de 2 a 5 anos foram derivadas do Estudo 121 para pacientes F/F e aplicadas a todos os genótipos nessa faixa etária (204).

A probabilidade de ocorrência de cada EA observado durante as respectivas durações dos estudos foi convertida em taxas constantes de eventos, para serem utilizadas como inputs no modelo. As taxas de EAs foram aplicadas ao longo de todo o horizonte

temporal. A **Tabela 24** apresenta a lista de EAs incluídos e as taxas anualizadas de ocorrência.

Tabela 24. Taxas anuais de eventos adversos por comparador para pacientes que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos de idade

Eventos adversos	MCS	ELX/TEZ/IVA
Dor de cabeça	0,145	0,212
Infecção do trato respiratório superior	0,225	0,344
Dor abdominal	0,145	0,119
Diarreia	0,070	0,149
Erupção cutânea	0,145	0,378
Aumento da alanina aminotransferase	0,000	0,244
Congestão nasal	0,312	0,412
Aumento da creatina fosfoquinase	0,000	0,029
Aumento da aspartato aminotransferase	0,000	0,119
Rinorreia	0,070	0,879
Rinite	0,509	0,088
Gripe	0,000	0,029
Sinusite	0,070	0,000
Aumento da bilirrubina	0,000	0,000

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

5.2.9 Uso de recursos e custos

5.2.9.1 Custo anual do tratamento

O preço proposto para ambas as apresentações de ELX/TEZ/IVA em granulados orais é o mesmo já efetuado para o medicamento, em comprimidos, em contrato com o Ministério da Saúde (R\$ 35.231,28). O custo anual do tratamento com ELX/TEZ/IVA de R\$ 459.579,47 foi calculado considerando o número total de envelopes nas embalagens, o regime posológico e 365,25 dias por ano (**Tabela 25**).

Tabela 25. Custo anual de tratamento com ELX/TEZ/IVA

	Cálculo do custo anual de tratamento
Preço proposto	R\$ 35.231,28
Envelopes por caixa	56
Dose diária	2
Custo anual do tratamento*	R\$ 459.579,47

* calculado considerando 365,25 dias por ano
ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Não é realista supor que os preços do ELX/TEZ/IVA 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 adota uma hipótese mais realista, consistente com as tendências de preços observadas no mundo real. Especificamente, assume-se que o preço dos moduladores da CFTR diminui no momento da perda de exclusividade, considerada como ocorrendo 12 anos após o início do modelo para o ELX/TEZ/IVA.

5.2.9.2 Custo anual do monitoramento de moduladores da CFTR

O custo dos exames de função hepática e das consultas oftalmológicas é aplicado aos pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA, conforme a seção “Advertências e Precauções” da bula. Os exames de função hepática são recomendados mensalmente nos primeiros seis meses, e nos meses nove e doze após o início do tratamento. Também são previstas duas consultas com o profissional de saúde ocular no primeiro ano. Para os anos subsequentes, considera-se um exame de função hepática e uma consulta médica por ano (**Tabela 26**). Os custos dos procedimentos foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP), sendo: 0202010643 – Dosagem de transaminase glutâmico-oxaloacética (GOT) (R\$ 2,01); 0202010651 – Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (GPT) (R\$ 2,01); 0202010201 – Dosagem de bilirrubina total e frações (R\$ 2,01); 0301010072 – Consulta médica especializada (R\$ 10,00).

Tabela 26. Custo anual de monitoramento para ELX/TEZ/IVA

Descrição	ELX/TEZ/IVA
Custo anual no primeiro ano	R\$ 68,24
Custo anual nos anos seguintes	R\$ 16,03

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

5.2.9.3 Custo de gerenciamento da doença

Os custos de monitoramento da doença são incluídos no modelo para capturar o custo dos cuidados médicos rotineiros para FC, incluindo consultas, hospitalizações, prevenção de infecções, manejo de comorbidades, entre outras despesas relacionadas. Os custos de monitoramento são aplicados no modelo de acordo com a gravidade da doença, definida pelos limiares de ppVEF1: ppVEF1 > 70, ppVEF1 entre 40-70 e ppVEF1 <40. Esses custos são divididos entre custos anuais não relacionados a exacerbações pulmonares e custos anuais relacionados a eventos de exacerbação pulmonar, garantindo que o modelo não contabilize duas vezes os custos de eventos de exacerbação. Para manter a consistência, os custos anuais considerados neste dossiê são os mesmos utilizados na avaliação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del e do ivacaftor para pacientes com variantes de *gating* selecionadas, ambos considerados adequados pela Conitec (191,251).

Dados públicos do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DataSUS, de abril/2020 a março/2021, foram utilizados para estimar o custo anual de monitoramento de pacientes e do tratamento de exacerbações pulmonares. Os CIDs utilizados foram E84, E84.0, E84.1, E84.8 e E84.9. O banco de dados RD foi utilizado para monitoramento hospitalar, o banco AP para atendimento ambulatorial (excluindo medicamentos) e o banco AM para custos de medicamentos. O custo do monitoramento hospitalar e do cuidado farmacêutico foi calculado como a média da despesa total com procedimentos relacionados à FC por paciente. Para monitoramento hospitalar, assumiu-se um evento por ano por paciente, com base no custo médio por evento.

Feng et al. estudaram o impacto do ivacaftor nos desfechos de hospitalização relacionados à FC nos EUA (252). As taxas e os custos de hospitalização em doze meses para 143 pacientes tratados com ivacaftor entre 2012 e 2015 foram comparados antes e depois do início da terapia. A análise indicou que as hospitalizações relacionadas à fibrose cística diminuíram em 81% após o início do medicamento. Como todos os moduladores da CFTR demonstraram impacto semelhante nos eventos de

hospitalização durante os ensaios clínicos e estudos de extensão em aberta, a redução nas hospitalizações foi aplicada ao custo de hospitalizações para pacientes tratados com moduladores da CFTR.

O impacto esperado dos moduladores da CFTR sobre os custos de outros medicamentos foi derivado de outro estudo de coorte retrospectivo, realizado com 84 pacientes que receberam ivacaftor entre 2012 e 2014 em um plano de saúde comercial nos EUA (171). O estudo avaliou mudanças nas exacerbações pulmonares, hospitalizações e uso de antibióticos IV nos 12 meses antes e depois do início da terapia com ivacaftor em um cenário de mundo real. Foi relatado que o uso de antibióticos IV em regime ambulatorial e de antibióticos inalados diminuiu significativamente no período pós-ivacaftor, passando de 29,8% para 16,7% (redução de 44,0%) e de 47,6% para 36,9% (redução de 22,5%), respectivamente. A redução de 22,5% no uso de antibióticos inalados observada após o início do ivacaftor foi considerada representativa da redução nos custos de tobramicina incorridos por pacientes tratados com moduladores da CFTR. No modelo, o custo total da farmacoterapia para o tratamento padrão foi de R\$ 6.098,39 e, para os moduladores da CFTR, aplicou-se uma redução de 22,5% no uso de tobramicina (os custos dos outros medicamentos, dornase alfa e pancreatina, permaneceram os mesmos com MCS).

Os valores encontrados no DataSUS para cuidados hospitalares, ambulatoriais e farmacêuticos foram assumidos como correspondentes ao MCS. Para os pacientes em uso de ELX/TEZ/IVA, foram aplicadas as reduções apresentadas anteriormente nos custos de medicamentos e de monitoramento hospitalar. O custo do atendimento ambulatorial foi considerado o mesmo para ambos os grupos. Assumiu-se que esses valores (aqueles obtidos no DataSUS e os resultantes das reduções específicas) correspondem aos custos de pacientes com ppVEF1 entre 40 e 70. Para indivíduos com ppVEF1 <40, assumiu-se custo 10% maior, e para ppVEF1 ≥70, redução de 10% (**Tabela 27**).

Tabela 27. Custos anuais de gerenciamento de pacientes com FC de acordo com o grupo de tratamento

Grupo	Gravidade da doença	Custo anual internação	Custo anual ambulatorial	Custo anual com farmacoterapia	Custo médico anual total
MCS	ppVEF1 \geq 70	R\$ 1.407,39	R\$ 632,46	R\$ 5.488,55	R\$ 7.528,39
	ppVEF1 70-40	R\$ 1.563,77	R\$ 702,73	R\$ 6.098,39	R\$ 8.364,88
	ppVEF1 <40	R\$ 1.720,15	R\$ 773,00	R\$ 6.708,23	R\$ 9.201,37
ELX/TEX/IVA	ppVEF1 \geq 70	R\$ 267,40	R\$ 632,46	R\$ 5.175,25	R\$ 6.075,11
	ppVEF1 70-40	R\$ 297,12	R\$ 702,73	R\$ 5.750,28	R\$ 6.750,12
	ppVEF1 <40	R\$ 326,83	R\$ 773,00	R\$ 6.325,31	R\$ 7.425,13

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor /ivacaftor; ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Diversos estudos em mundo real demonstraram o impacto dos moduladores da CFTR sobre as exacerbações pulmonares, incluindo aquelas que requerem hospitalização e/ou antibióticos IV. Hassan et al. (2016), em uma revisão de prontuários de pacientes nos EUA, relataram que menos exacerbações pulmonares necessitaram de hospitalização nos 12 meses após o início do tratamento com ivacaftor, em comparação com os 12 meses anteriores ao tratamento (13% vs. 25%, $p = 0,033$) (253). Esses dados sugerem que os moduladores da CFTR reduzem o uso de recursos associados aos eventos de exacerbação pulmonar quando eles ocorrem. No entanto, o modelo assume de forma conservadora que o custo de um episódio de exacerbação pulmonar é o mesmo para um paciente recebendo ELX/TEZ/IVA e para um paciente recebendo apenas MCS, de modo a não superestimar o impacto do tratamento sobre as exacerbações pulmonares (considerando que a redução na taxa de eventos é acompanhada explicitamente no modelo).

O custo da exacerbação pulmonar foi calculado como o custo médio por procedimento principal “03.03.14.002-0 Tratamento da fibrose cística com manifestações pulmonares”, referente ao período de abril de 2020 a março de 2021 (**Tabela 28**). Esse procedimento não foi considerado nos custos apresentados na **Tabela 27**, a fim de evitar dupla contagem.

Tabela 28. Custo de um evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1

Função pulmonar	Custo de um evento de exacerbação pulmonar
ppVEF1 \geq 70	R\$ 2.170,02
ppVEF1 70-40	R\$ 2.411,13
ppVEF1 < 40	R\$ 2.652,25

ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo.

5.2.9.4 Custos de transplante pulmonar

Para fins de consistência, os custos de transplante pulmonar e de monitoramento apresentados neste dossiê são os mesmos utilizados na avaliação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del e do ivacaftor para pacientes com variantes de *gating* selecionadas, ambos considerados adequados pela CONITEC (191,251).

Os custos de transplante e de acompanhamento anual de pacientes transplantados foram extraídos do DataSUS. Foi realizada uma extração de dados abertos dos sistemas de informação hospitalar e ambulatorial do DataSUS (“dissemin”) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2021. Por meio de um 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 monitorá-los desde o procedimento cirúrgico (data índice). Para procedimentos com valor zero, foi realizada uma busca no SIGTAP para inserir os custos. Caso o procedimento não tivesse valor na Tabela SUS, foi feita uma pesquisa no Painel de Preços do Ministério da Economia em 02/02/2021, coletando o valor da unidade da compra mais recente (à época do cálculo), priorizando aquisições feitas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde.

O custo anual de acompanhamento apresentado na **Tabela 29** corresponde ao custo médio anual por paciente. Devido ao pequeno número de pacientes com dados disponíveis a partir do terceiro ano, o mesmo custo de monitoramento do segundo ano após o transplante foi aplicado para todos os anos subsequentes.

Tabela 29. Custo do transplante pulmonar 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

5.2.9.5 Custo de eventos adversos

Para estimar os custos de eventos adversos, foram considerados os valores dos procedimentos disponíveis no Sigtap, ponderados pela taxa anualizada em que ocorrem em cada faixa etária, conforme mencionado anteriormente na subseção de **eventos adversos (Tabela 30)**. O método para calcular o custo dos eventos adversos é o mesmo utilizado na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais, com pelo menos uma variante F508del (191).

Tabela 30. Custo por evento adverso

Evento adverso	Custo por evento	ELX/TEZ/IVA			MCS			Procedimentos Sigtap
		2-5 anos	6-11 anos	≥12 anos	2-5 anos	6-11 anos	≥12 anos	
Dor de cabeça	R\$ 10,00	R\$ 2,12	R\$ 6,02	R\$ 5,66	R\$ 1,45	R\$ 2,02	R\$ 3,50	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 152,97	R\$ 52,57	R\$ 60,43	R\$ 15,14	R\$ 34,41	R\$ 34,56	R\$ 44,02	03.03.14.010-0 - Tratamento de infecções agudas do trato respiratório superior
Dor abdominal	R\$ 10,00	R\$ 1,19	R\$ 2,80	R\$ 3,54	R\$ 1,45	R\$ 2,26	R\$ 2,03	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Diarreia	R\$ 324,90	R\$ 48,57	R\$ 78,92	R\$ 81,55	R\$ 22,72	R\$ 28,45	R\$ 50,82	03.03.01.006-1 - Tratamento de doenças infecciosas intestinais
Erupção cutânea	R\$ 10,00	R\$ 3,78	R\$ 2,80	R\$ 0,99	R\$ 1,45	R\$ 0,22	R\$ 1,11	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Alanina aminotransferase aumentada	R\$ 139,42	R\$ 34,07	R\$ 33,87	R\$ 56,60	R\$ 0,00	R\$ 28,19	R\$ 10,71	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos
Congestão nasal	R\$ 10,00	R\$ 4,12	R\$ 3,56	R\$ 2,00	R\$ 3,12	R\$ 1,79	R\$ 1,68	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada	R\$ 139,42	R\$ 4,05	R\$ 9,30	R\$ 13,80	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 13,84	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos
Aspartato aminotransferase aumentada	R\$ 139,42	R\$ 16,56	R\$ 9,30	R\$ 56,60	R\$ 0,00	R\$ 21,70	R\$ 6,07	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos
Rinorreia	R\$ 10,00	R\$ 8,79	R\$ 2,80	R\$ 1,49	R\$ 0,70	R\$ 1,10	R\$ 0,66	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Rinite	R\$ 10,00	R\$ 0,88	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 5,09	R\$ 1,10	R\$ 1,22	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Gripe	R\$ 582,42	R\$ 16,94	R\$ 141,48	R\$ 57,66	R\$ 0,00	R\$ 77,28	R\$ 18,98	03.03.14.015-1 - Tratamento de pneumonia ou influenza (gripe)
Sinusite	R\$ 152,97	R\$ 0,00	R\$ 5,06	R\$ 0,00	R\$ 10,70	R\$ 13,39	R\$ 13,46	03.03.14.010-0 - Tratamento de infecções agudas do trato respiratório superior

Evento adverso	Custo por evento	ELX/TEZ/IVA			MCS			Procedimentos Sigtap
		2-5 anos	6-11 anos	≥12 anos	2-5 anos	6-11 anos	≥12 anos	
Bilirrubina sanguínea aumentada	R\$ 139,42	R\$ 0,00	R\$ 4,61	R\$ 27,88	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 3,02	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos
Custo anual total por paciente		R\$ 193,64	R\$ 360,94	R\$ 322,93	R\$ 81,07	R\$ 212,05	R\$ 171,12	

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (Management System for the SUS Table of Procedures, Medicines and OPM)

5.2.10 Método dos valores de utilidade

O método e os valores de utilidade são os mesmos utilizados na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del, o qual foram considerados adequados pela Conitec (191). Um fator de correção de 0,95 foi calculado utilizando o método multiplicativo sobre a utilidade média das populações do Brasil e do Reino Unido. Esse fator foi aplicado às utilidades provenientes do modelo de regressão e ao estado de transplante pulmonar (254). O fator de correção não foi aplicado às utilidades incrementais e decrementais, pois, se considerou que o mesmo incremento ou decréscimo causado pelo tratamento ou pela progressão da doença é válido tanto para a população do Brasil quanto para a do Reino Unido.

5.2.10.1 Utilidade por regressão

Solem et al. (255,256) estimaram uma equação que define a relação entre a utilidade (escores do instrumento EQ-5D) e dois fatores de risco: o ppVEF1 e a ocorrência de exacerbações pulmonares. A relação estimada é a seguinte:

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

Onde U é o escore de utilidade obtido no EQ-5D e β_0 , β_1 e β_2 são os coeficientes do modelo.

No pôster apresentado na 21ª Conferência Internacional Anual da ISPOR (2016), os autores mostraram as estimativas de parâmetros para o Reino Unido e EUA. Os resultados dessa análise, utilizados neste estudo de avaliação econômica, estão apresentados na **Tabela 31**. A análise foi corrigida para o cenário nacional, utilizando o valor de EQ-5D estimado para o Brasil, aplicando ao final do cálculo de utilidade um fator de correção de 0,95, calculado como média da razão entre os valores do Brasil e os valores do Reino Unido em cada faixa etária (254).

Tabela 31. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação da utilidade

Parâmetro	Coefficiente	P Valor
β_0	0,686	<0,001
β_1	0,535	<0,001
β_2	-0,274	0,002

5.2.10.2 Desutilidade devido a exacerbação pulmonar

O modelo econômico aplica uma desutilidade de 0,07 à ocorrência de uma exacerbação pulmonar que requer tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalização, com base na redução observada na utilidade do EQ-5D para cada evento entre os pacientes do estudo pivotal com ivacaftor, STRIVE (255). Cada exacerbação é considerada com duração de 30 dias, com base na média observada nos dois braços de tratamento do estudo STRIVE (255). Essa é uma premissa conservadora, uma vez que os moduladores da CFTR demonstraram reduzir tanto a duração desses eventos quanto sua frequência. O valor não foi ajustado para o Brasil, pois reflete a mudança absoluta entre estágios de saúde. Essa pode ser considerada uma abordagem conservadora, considerando que exacerbações pulmonares podem ter impacto mais significativo na vida dos pacientes no Brasil em comparação com países de alta renda.

Os eventos adversos incluídos no modelo econômico não são considerados graves e, portanto, não foi aplicada nenhuma redução na utilidade.

5.2.10.3 Utilidade incremental específica do tratamento

Atribuir escores de utilidade apenas com base em ppVEF1 e exacerbações pulmonares não capturaria os benefícios extrapulmonares de ELX/TEZ/IVA, incluindo melhorias em outros órgãos e ganhos gerais em funcionamento, bem-estar e qualidade de vida não relacionados aos desfechos respiratórios. Em todos os estudos clínicos de fase 3 com ELX/TEZ/IVA, o tratamento proporcionou benefícios em diversos domínios não respiratórios do CFQ-R, como funcionamento físico, funcionamento social, percepção de saúde, vitalidade e carga do tratamento. O modelo captura esses benefícios incorporando um incremento específico de utilidade, ou seja, um aumento na utilidade além do previsto com base no ppVEF1 para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA.

A magnitude desse incremento foi derivada de análises pós-hoc nas quais o algoritmo de pontuação preferencial CFQ-R-8D foi usado para calcular utilidades a partir dos dados do CFQ-R coletados nos estudos clínicos de ELX/TEZ/IVA em pacientes ≥ 12 anos com genótipo F/MF (Estudo 102) (257). O Estudo 102 foi escolhido porque permite estimar diretamente o benefício ajustado pelo placebo no CFQ-R-8D e também porque foi desenhado para demonstrar o efeito do ELX/TEZ/IVA em um único alelo F508del-CFTR, permitindo extrapolação para outros genótipos (122).

As análises pós-hoc do Estudo 102 mostraram que ELX/TEZ/IVA melhorou substancialmente os valores de utilidade do CFQ-R-8D em comparação ao placebo (257). A utilidade média no início do estudo foi 0,81 nos dois grupos (ELX/TEZ/IVA e placebo). Na semana 4, a utilidade média aumentou 0,07 entre pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA e caiu 0,01 entre os tratados com placebo.

Um modelo de efeitos mistos para medidas repetidas foi usado para inferências estatísticas sobre o impacto do tratamento no CFQ-R-8D. Ajustando para o impacto do ppVEF1 na utilidade (incluindo-o como covariável), o benefício específico do tratamento foi 0,08 ($p < 0,001$) versus placebo entre as semanas 4 e 24 do Estudo 102. Esse valor representa o benefício adicional proporcionado por ELX/TEZ/IVA além do ganho previsto pelo ppVEF1. Isso representa o benefício de utilidade proporcionado por ELX/TEZ/IVA além daquele fornecido com base na melhora observada em ppVEF1 (257).

As análises pós-hoc do TRAJECTORY IA2 também demonstraram melhora substancial nos valores de utilidade CFQ-R-8D com ELX/TEZ/IVA em relação ao início do estudo (258). A média da utilidade no início do estudo foi de 0,7395 e a média pós-início foi de 0,8289. Em um modelo de efeitos mistos para medidas repetidas, ajustado para o impacto do ppVEF1 na utilidade, o benefício específico de utilidade associado ao ELX/TEZ/IVA foi de 0,0894 (IC95%: 0,0726; 0,1063). Assim, o modelo econômico assume que um paciente tratado com ELX/TEZ/IVA terá um escore de utilidade 0,0894 unidades maior do que o de um paciente com o mesmo valor de ppVEF1 que esteja recebendo apenas MCS (19,258). Esse valor não foi ajustado para o Brasil, pois reflete o benefício adicional do tratamento como um valor absoluto de um estágio de saúde para outro.

Não foi considerado razoável assumir que os pacientes brasileiros se beneficiam menos do tratamento do que pacientes de outros países.

5.2.10.4 Utilidade após transplante pulmonar

As premissas para a utilidade pós-transplante pulmonar são baseadas nos resultados publicados por Whiting et al, (2014) (231), que calcularam valores ponderados de utilidade pelo EQ-5D para pacientes pós-transplante pulmonar, independentemente do tratamento prévio e do estado clínico antes do transplante, com base no estudo transversal conduzido por Anyanwu et al. (2001) (259). Os autores analisaram as medidas dos pacientes que receberam transplante pulmonar bilateral no estudo de Anyanwu et al. (2001), pois esses pacientes foram considerados mais propensos a ter FC (231). O número de meses desde o transplante foi utilizado para ponderar os valores médios de utilidade medidos em diferentes períodos após o transplante pulmonar bilateral. O valor resultante de utilidade pelo EQ-5D para pacientes pós-transplante pulmonar foi de 0,81. O fator de correção de 0,95 foi aplicado para ajustar esse valor ao Brasil, resultando em uma utilidade de 0,78, aplicada a todos os pacientes pós-transplante pulmonar (254).

5.2.10.5 Utilidade de cuidadores

O cuidado diário de pessoas com fibrose cística impõe uma carga considerável sobre seus cuidadores e familiares. Diversos estudos demonstraram que cuidar de pessoas com fibrose cística tem um impacto substancial na qualidade de vida dos cuidadores, especialmente no caso de cuidadores de pacientes pediátricos e durante episódios de exacerbações pulmonares (88,89,100). ELX/TEZ/IVA demonstrou oferecer amplos benefícios sociais e humanísticos, reduzindo o impacto limitante da fibrose cística sobre os pacientes e melhorando a qualidade de vida dos cuidadores. Estudos recentes, utilizando metodologias qualitativas e quantitativas, confirmaram o impacto positivo que o tratamento com ELX/TEZ/IVA tem proporcionado aos cuidadores de pacientes com FC, incluindo a redução da preocupação e do estresse, uma visão mais positiva

sobre a saúde do paciente e a diminuição do tempo dedicado ao cuidado (260). Assim, nesta submissão foi considerado um incremento de utilidade para os cuidadores.

O impacto que os moduladores da CFTR têm sobre a qualidade de vida dos cuidadores foi observado em uma análise interina do estudo MAGNIFY, um estudo observacional, multicêntrico, longitudinal e em duas partes. A análise interina apresenta resultados de desfechos relatados por pacientes e cuidadores para todos os participantes incluídos até 3 ± 1 mês após o início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor (Parte A) ou ELX/TEZ/IVA (Parte B) (261). A qualidade de vida dos cuidadores foi avaliada utilizando o instrumento Care-related Quality of Life (CarerQoL), um questionário validado que contém 7 itens, cada um relacionado a um aspecto específico do cuidado, além de uma escala visual analógica (VAS) na qual os cuidadores indicam seu bem-estar. Entre os 25 cuidadores avaliáveis de pacientes com fibrose cística que receberam tratamento com ELX/TEZ/IVA na Parte B da análise interina, o escore médio de utilidade CarerQoL-7D no início do estudo foi de 84,76 (DP 12,60), enquanto o escore de utilidade pós-início foi de 88,19 (DP 9,99), resultando em uma mudança em relação ao valor inicial de 3,43 (DP 6,38) pontos (261). Com base nesta análise interina do estudo MAGNIFY, assume-se que pacientes pediátricos até a idade adulta (idade < 18 anos) tratados com ELX/TEZ/IVA recebam um incremento de utilidade de 0,0343, de modo a capturar as melhorias na qualidade de vida experimentadas por seus cuidadores (261,262). Esse valor não foi ajustado para o Brasil, pois reflete um benefício absoluto do tratamento entre estágios de saúde, e não seria razoável assumir que cuidadores brasileiros se beneficiam menos do que cuidadores de outros países.

5.3 Análise de cenários

Os seguintes cenários foram avaliados:

- Sem desconto para custos ou resultados em saúde;
- Desconto diferencial (5,0% para custos e 1,5% para desfechos em saúde);
- Desconto diferencial (3,5% para custos e 1,5% para desfechos em saúde).

5.3.1 Cenário 1: sem desconto para custos ou resultados em saúde

Como forma de avaliar a extensão do impacto da taxa de desconto aplicada a custos e benefícios sobre o resultado da avaliação de custo-efetividade, foi proposto um cenário alternativo considerando 0% para ambas as taxas de desconto.

5.3.2 Cenário 2: desconto diferencial (5,0% para custos e 1,5% para desfechos em saúde)

Devido à natureza crônica da fibrose cística e ao fato de que os moduladores da CFTR são administrados ao longo de toda a vida do paciente, os custos com medicamentos são acumulados desde o início do horizonte do modelo, enquanto os benefícios de sobrevivência, que ocorrem muito no futuro, sofrem forte desconto. A utilização de uma taxa de desconto uniforme para custos e desfechos impacta de forma desproporcional o denominador do cálculo de custo por AVAQ.

Rubin et al. (2022) avaliaram as limitações dos métodos padrão de custo-efetividade ao explorar como diferentes pressupostos sobre desconto, medidas de utilidade, custos de manejo da doença e precificação estática de medicamentos afetam os resultados de custo-efetividade (263). O estudo mostrou que o desconto diferencial tem impacto substancial nas RCEI ao modelar terapias que prolongam a vida, como ELX/TEZ/IVA, onde, no momento em que metade dos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA estava viva no modelo (~2% dos pacientes em MCS estavam vivos), cada ano adicional contribuía com apenas um quarto dos anos de vida descontados (263). Esse efeito é ainda mais evidente em coortes mais jovens (por exemplo, pacientes que entram no modelo entre 2 e 5 anos de idade), o que amplia ainda mais o horizonte do modelo e o tempo até que os benefícios de sobrevivência sejam alcançados.

5.3.3 Cenário 3: Desconto diferencial (3,5% para custos e 1,5% para benefícios)

Segue a mesma lógica do Cenário 2, mas considera redução na taxa de desconto para custos, conforme valores propostos por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (211).

5.4 Análise de sensibilidade

5.4.1 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi conduzida variando sistematicamente os parâmetros do caso base, um de cada vez. Esse procedimento permite avaliar a robustez dos principais resultados do modelo frente a alterações em um único parâmetro e auxilia na identificação dos principais determinantes dos resultados. A análise considerou limites inferiores e superiores para cada parâmetro do modelo, derivados de estatísticas descritivas disponíveis (por exemplo, intervalos de confiança de 95%). Os parâmetros do modelo que variam dentro de seus intervalos plausíveis estão apresentados no **Apêndice I**.

5.4.2 Análise de sensibilidade probabilística

A incerteza nos parâmetros individuais do modelo foi caracterizada utilizando distribuições de probabilidade e analisada por meio de simulação de Monte Carlo (1000 iterações). As incertezas em torno dos parâmetros foram estimadas na análise. Em cada iteração, um novo conjunto de valores de parâmetros de entrada foi amostrado aleatoriamente, assumindo as distribuições de probabilidade especificadas. Os parâmetros do modelo que variam dentro de seus intervalos plausíveis estão apresentados no **Apêndice I**.

5.5 Resultados do estudo de custo-utilidade

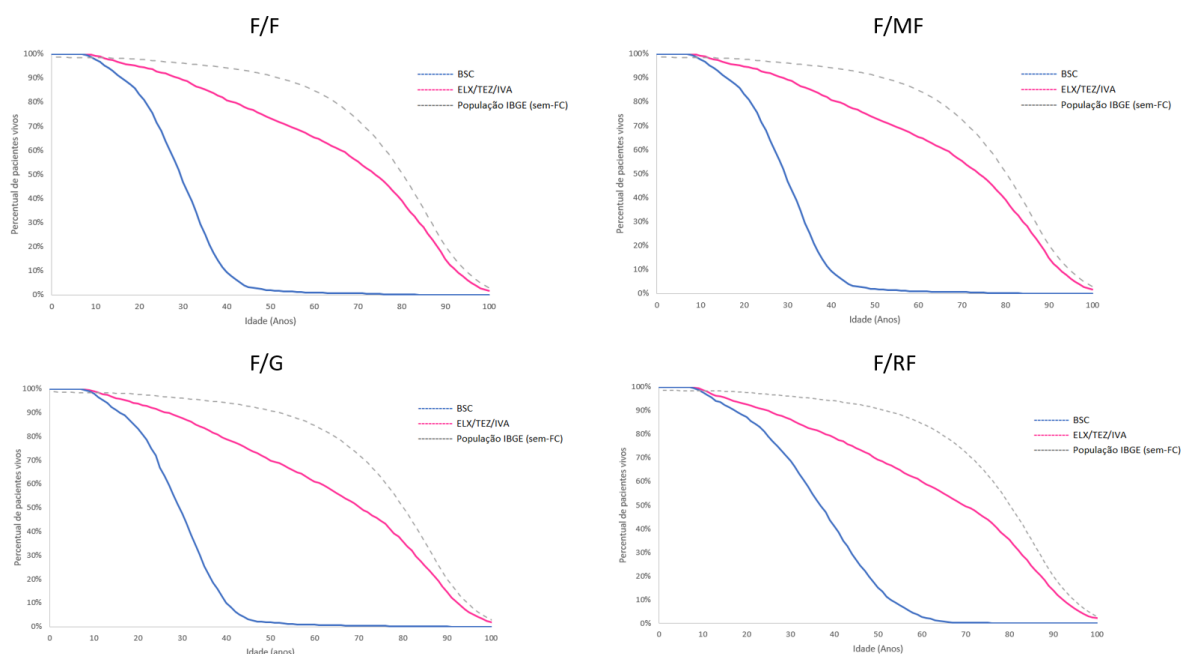
5.5.1 Valor global de ELX/TEZ/IVA para a população elegível

5.5.1.1 Sobrevida

A intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA em pacientes portadores de pelo menos uma variante F508del, iniciando o tratamento entre 2 e 5 anos de idade, apresenta resultados positivos em comparação ao MCS, único tratamento disponível para essa população.

Em termos de sobrevivência dos pacientes, o ELX/TEZ/IVA proporciona um aumento médio ponderado de 35,4 anos de vida não descontados (60,7 vs. 25,3) e de 4,5 anos de vida descontados (18,5 vs. 14,0) em comparação ao MCS. Pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA podem alcançar até 71,8 anos de vida, com mínimo de 69,6 e máximo de 73,9 (**Figura 25**).

Figura 25. Curvas de sobrevida modeladas por genótipo

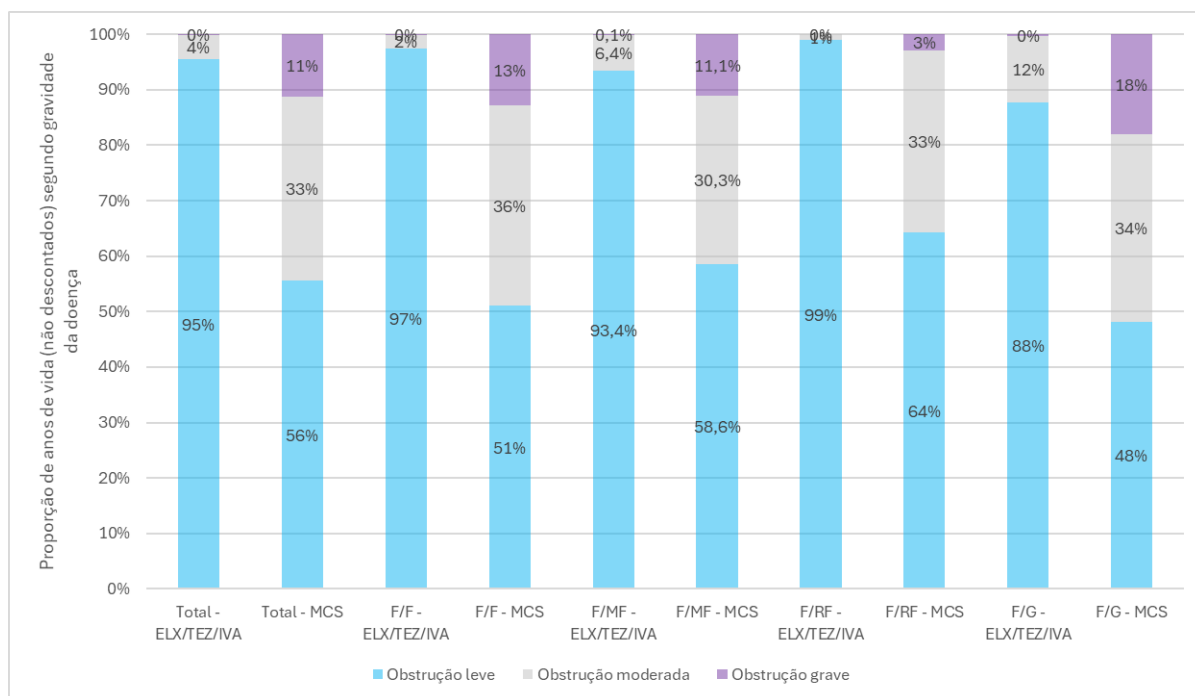


MCS: Melhores cuidados de suporte; FC: Fibrose cística; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; IBGE: Instituto brasileiro de geografia e estatística.

5.5.1.2 Gravidade da doença

O modelo também indicou que pacientes que receberam intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA apresentam melhora significativa na função pulmonar, passando muito menos tempo em estágios mais graves da doença. O tratamento aumentou em 70% a proporção de anos vividos com doença leve em comparação ao MCS (95% vs. 56%) (**Figura 26**). Além disso, o uso de ELX/TEZ/IVA reduziu a taxa de exacerbações pulmonares em 86% (0,10 vs. 0,69) e diminuiu em 96% a proporção de pacientes submetidos a transplante pulmonar (0,2% vs. 4,2%).

Figura 26. Anos vividos por categoria de ppVEF1 por genótipo



As duas primeiras colunas na esquerda indicam os resultados ponderados para MCS e ELX/TEZ/IVA

MCS: Melhores cuidados e suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; F: variante F508del; G: Variante gating; MF: Variante “Minimal function”; RF: Variante “Residual function”

5.5.1.3 Razão de curto-efetividade incremental

Os resultados para ELX/TEZ/IVA em comparação ao MCS em pacientes com genótipos F/MF, F/F, F/RF e F/Gating, na faixa etária de 2 a 5 anos, estão resumidos na **Tabela 32**. Os resultados ponderados para ELX/TEZ/IVA em comparação ao MCS mostraram uma melhora significativa em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQs), resultando em um ganho descontado de 5,8 AVAQs. A RCEI na população ponderada foi de R\$ 763.514/AVAQ. Caso ambas as novas indicações de ELX/TEZ/IVA sejam incorporadas, é oferecido um desconto adicional de 1%. Com isso, a RCEI resultante é de R\$ 755.809/AVAQ.

Quanto à análise de cenários, conforme mencionado anteriormente, considerando que a FC é uma doença crônica e o tratamento aumenta a expectativa de vida, diversos órgãos de ATS recomendam o uso de taxas de desconto diferenciais. As novas Diretrizes de Análise Econômica do MS também reconhecem que medicamentos que alteram a sobrevida dos pacientes são penalizados pela utilização do desconto de 5% (212).

Levando isso em conta, foram propostos três cenários com variações nas taxas de desconto. A análise dos cenários revelou o menor RCEI (R\$ 226.252/AVAQ) no cenário de desconto diferencial (5% para custos e 1,5% para desfechos em saúde) (**Tabela 33**).

Tabela 32. Resultados por genótipo para ELX/TEZ/IVA vs. MCS

Genótipo	Mediana de sobrevida (anos)	Anos de vida incrementais (sem desconto)	AVAQ Incremental (com desconto)	Custo total incremental (R\$) (com desconto)	RCEI com desconto (R\$/AVAQ)
F/F	73,9	37,3	6,1	R\$ 4.434.376	R\$ 728.563
F/MF	70,3	35,2	5,8	R\$ 4.401.120	R\$ 758.172
F/Gating	73,3	36,3	6,0	R\$ 4.427.451	R\$ 734.999
F/RF	69,6	27,3	4,2	R\$ 4.362.626	R\$ 1.039.710
Ponderado	71,8	35,4	5,8	R\$ 4.412.137	R\$ 763.514

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; F: Variante F508del; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; MF: Variante “Minimal function”; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; RF: Variante “Residual function”

Tabela 33. Análises de cenário para ELX/TEZ/IVA vs. MSC

Cenários	Mediana de sobrevida (anos)	Anos de vida incrementais (sem desconto)	AVAQ Incremental (com desconto)	Custo total incremental (R\$) (com desconto)	RCEI com desconto (R\$/AVAQ)
Caso base	71,8	35,4	5,8	R\$ 4.412.137	R\$ 763.514
Sem desconto	71,8	35,4	37,8	R\$ 10.324.607	R\$ 273.160
5% em custos e 1,5% desfechos	71,8	35,4	19,5	R\$ 4.412.137	R\$ 226.252
3,5% em custos e 1,5% desfechos	71,8	35,4	19,5	R\$ 5.257.911	R\$ 269.623

AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; MCS: Melhores cuidados de suporte; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

5.5.2 Resultados da análise de sensibilidade determinística

Os resultados da análise de sensibilidade determinística (DSA) são apresentados em diagramas de tornado, que incluem os dez parâmetros que mais influenciaram o RCEI para cada população avaliada no modelo (**Tabela 34**).

Os resultados mostraram maior sensibilidade à variação da taxa anual de desconto (entre 2,5% e 7,5%) e à adesão ao tratamento com ELX/TEZ/IVA (entre 60% e 100%) (**Figura 27**). Além disso, os resultados também se mostraram sensíveis às variações no

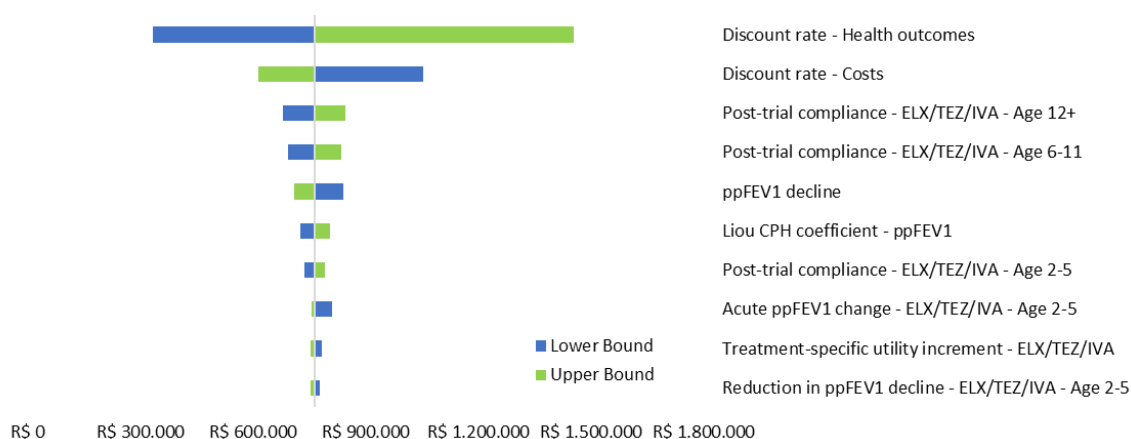
efeito do tratamento de longo prazo sobre o ppVEF1, bem como sobre as exacerbações pulmonares.

Tabela 34. Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS - população ponderada

Variável	RCEI (Custo/AVAQ)		
	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto – Desfechos de saúde	R\$ 763.514	R\$ 334.655	R\$ 1.452.669
Taxa de desconto – Custos	R\$ 763.514	R\$ 1.052.720	R\$ 613.201
Adesão pós-estudo – ELX/TEZ/IVA – Idade 12+	R\$ 763.514	R\$ 680.080	R\$ 846.948
Adesão pós-estudo – ELX/TEZ/IVA – Idade 6-11	R\$ 763.514	R\$ 692.174	R\$ 834.853
Declínio de ppVEF1	R\$ 763.514	R\$ 841.271	R\$ 709.220
Coeficiente Liou CPH – ppVEF1	R\$ 763.514	R\$ 725.860	R\$ 806.511
Adesão pós-estudo – ELX/TEZ/IVA – Idade 2-5	R\$ 763.514	R\$ 735.961	R\$ 791.067
Alteração aguda de ppVEF1 – ELX/TEZ/IVA – Idade 2-5	R\$ 763.514	R\$ 811.407	R\$ 756.356
Incremento específico de utilidade do tratamento – ELX/TEZ/IVA	R\$ 763.514	R\$ 782.844	R\$ 754.653
Redução no declínio de ppVEF1 – ELX/TEZ/IVA – Idade 2-5	R\$ 763.514	R\$ 777.322	R\$ 752.513

MCS: Melhores cuidados de suporte; CPH: Cox proportional hazard; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade

Figura 27. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA versus MCS - população ponderada



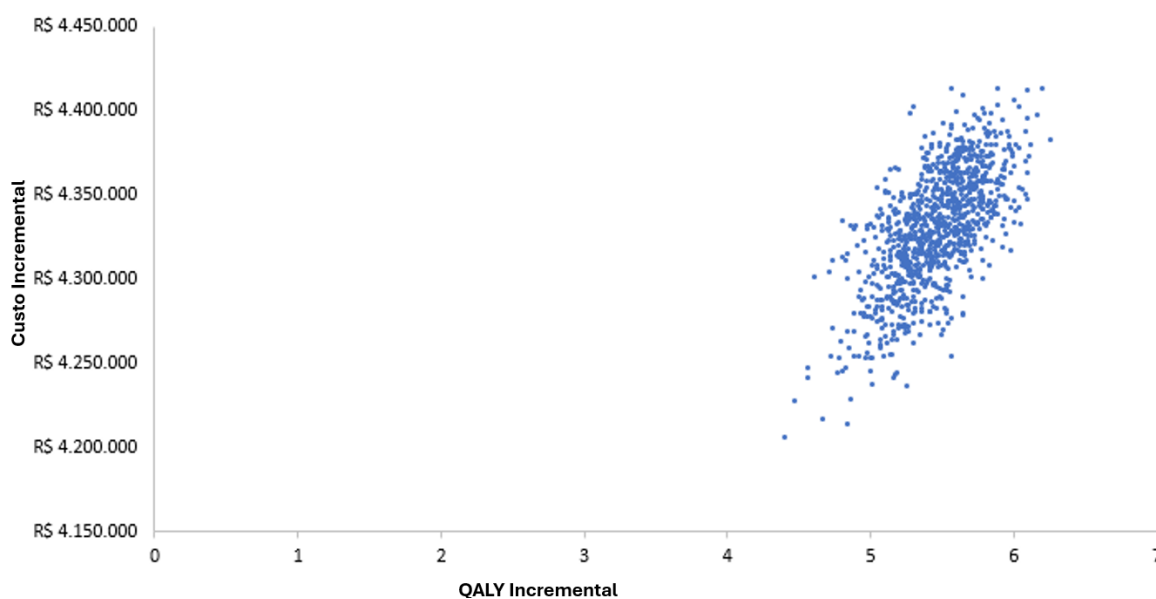
MCS: Melhores cuidados de suporte; CPH: Cox proportional hazard; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade

5.5.3 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados em diagramas de dispersão de custo-efetividade incremental, que mostram a variabilidade nos custos incrementais e nos AVAQs incrementais para cada população ao longo de 1.000 iterações da análise. Os resultados são exibidos tanto para a população total quanto para cada genótipo individualmente. Todos os pontos resultantes dessa análise permanecem no primeiro quadrante do gráfico de dispersão, indicando que o ELX/TEZ/IVA é consistentemente mais eficaz e mais caro em comparação ao MCS isolado (**Figura 28**).

Figura 28. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA versus MCS – população ponderada

Weighted - ELX/TEZ/IVA vs BSC



MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade

5.6 Comparação de resultados de saúde reportados na submissão de ELX/TEZ/IVA entre a primeira submissão (pacientes com idade acima de 6 anos) e a proposta atual

Uma comparação de resultados de saúde reportados na submissão de ELX/TEZ/IVA para pacientes com mais de 6 anos e idade (191) foi realizada com os resultados de

saúde da intervenção precoce em pacientes de 2 a 5 anos. Iniciar o tratamento mais cedo resulta em melhores desfechos de saúde para quase todos os indicadores. Mais notavelmente, pacientes que começam o tratamento entre 2 e 5 anos passam praticamente toda a vida com doença leve (96%), enquanto aqueles que iniciam o tratamento aos 6 anos ou mais passam 70% da vida com doença leve. O melhor resultado no aumento do ppVEF1 em pacientes que iniciam o tratamento aos seis anos ou mais provavelmente é influenciado pelo ppVEF1 basal desses pacientes, já que os mais velhos apresentam valores basais piores e, portanto, mais suscetíveis à melhora. A diferença na proporção de transplantes pulmonares é muito pequena, com (quase) nenhum paciente realizando o procedimento com ELX/TEZ/IVA. Esses resultados reforçam a relevância da intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA (**Tabela 35**).

Tabela 35. Comparação entre iniciar o tratamento entre 2 e 5 anos de idade e a partir dos 6 anos de idade

	Idade de início do tratamento		2 a 5 vs. 6+
	6+ anos	2 a 5 anos	
Média de anos de vida não descontados	47,0	60,7	13,7
Média de anos de vida descontados	16,7	18,5	1,8
Idade média ao óbito	64,7	65,7	1,0
Idade mediana ao óbito	69,2	71,8	2,6
Média de AVAQs não descontados	46,7	60,1	13,4
Média de AVAQs descontados	16,6	18,4	1,8
Média da variação no ppVEF1	4,8%	2,4%	-2,4%
Proporção de anos de vida não descontados com doença leve	70%	95%	25%
Proporção de anos de vida não descontados com doença moderada	29%	4%	-25%
Proporção de anos de vida não descontados com doença grave	0%	0%	0%
Número total de exacerbações pulmonares	5,6	6,0	0,4
Taxa anual de exacerbações pulmonares (por paciente-ano)	0,12	0,10	-0,02
% de Pacientes submetidos a transplante pulmonar	0,0%	0,2%	0,2%

AVAQ: Ano de vida ajustado pela qualidade

5.7 Discussão da análise de custo-utilidade

O modelo de custo-efetividade utilizado na presente análise possui a mesma estrutura daquele considerado adequado para a tomada de decisão na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del

no gene *CFTR* (191). Além disso, os resultados de um estudo externo de validação do modelo sugerem que essa metodologia reflete com precisão o impacto real dos moduladores da *CFTR*, conferindo maior credibilidade ao modelo e confiança na validade dos resultados (264).

Diversos estudos anteriores demonstraram uma relação entre ppVEF1, exacerbações pulmonares e mortalidade (213,265–268). A principal força da análise atual é a capacidade de prever mudanças na sobrevida com base em alterações na função pulmonar e em outras medidas clínicas ao longo do tempo, ao mesmo tempo em que captura a heterogeneidade da doença por meio da modelagem de pacientes individuais. Isso foi alcançado utilizando: (i) projeções de sobrevida derivadas do REBRAFC; (ii) um modelo preditivo de sobrevida desenvolvido por Liou et al.; (iii) estimativas de mudanças nas medidas clínicas (ppVEF1, exacerbações pulmonares) ao longo do tempo; e (iv) efeitos do ELX/TEZ/IVA sobre as medidas clínicas documentados em estudos clínicos de fase 3.

O modelo de custo-efetividade prevê aumentos sem precedentes na sobrevida projetada, melhora na qualidade de vida relacionada à saúde e reduções nos custos de manejo da doença e na utilização de recursos de saúde, incluindo hospitalizações e transplantes pulmonares, para pacientes que iniciam tratamento com ELX/TEZ/IVA entre 2 e 5 anos de idade. Além disso, o modelo prevê que os pacientes passem uma maior proporção de suas vidas com melhor função pulmonar e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida relacionada à saúde. A intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA pode prevenir complicações graves de longo prazo e estima-se que adicione mais de três décadas de benefício de sobrevida em comparação ao MCS isolado, permitindo que esses pacientes com fibrose cística alcancem uma expectativa de vida próxima ao normal.

Avaliar a custo-efetividade de doenças raras e ultrarraras apresenta desafios únicos quando comparado a doenças mais prevalentes. As doenças raras geralmente apresentam progressão lenta e uso crônico de recursos de saúde. Há uma quantidade limitada de dados devido à dificuldade de gerar informações mais robustas, como

estudos comparativos, amostras de grande tamanho e acompanhamento prolongado. Essas limitações, inerentes a muitas doenças raras, frequentemente envolvem critérios éticos relacionados à idade dos pacientes, conforme descrito na seção de Revisão Sistemática (269–272).

A análise de custo-efetividade resultou em um RCEI de R\$ 755.774/AVAQ em comparação ao MCS. O RCEI de outras tecnologias já incorporadas para doenças raras em crianças está apresentado na **Tabela 36**. É possível observar que não existe um padrão em termos de RCEI, destacando que outros aspectos são considerados ao decidir quais cuidados de saúde serão oferecidos às crianças que necessitam.

Tabela 36. Relação custo-efetividade incremental das tecnologias incorporadas ao SUS

Tecnologia	Indicação	RCEI (R\$/AVAQ)
Inibidor de C1 esterase humano (Berinert® SC)	Profilaxia para crises de angioedema hereditário	9,625,501
Acetato de Icatibanto	Crises de angioedema hereditário causadas por deficiência de inibidor de C1-esterase em pacientes com 2 ou mais anos de idade	2,722,440
Algasidase alfa	Doença de Fabry clássica em pacientes com 7 anos ou mais	178,095 a 213,473
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	Fibrose cística em pacientes com 6 anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del no gene <i>CFTR</i>	576,521
Onasemnogene abeparvovec	Atrofia muscular espinhal (AME)	766,549 to 883,586

RCEI: razão de custo-efetividade incremental SMA: spinal muscular atrophy; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; SC: subcutaneous. Sources: Conitec Reimbursement Reports (191,273–276)

Uma limitação desta análise é inerente ao monitoramento da doença na primeira infância. O modelo utiliza a função pulmonar medida como ppVEF1 para prever a sobrevivência. Conforme detalhado na seção Introdução Clínica, a espirometria não é realizada em pacientes abaixo de 6 anos de idade por razões práticas – ela exige cooperação dos pacientes e porque o ppVEF1 não é sensível aos danos pulmonares iniciais, que são prevalentes nesse grupo etário. Por essa razão, assumiu-se que o ELX/TEZ/IVA desacelera o declínio da função pulmonar até que os pacientes atinjam 6

anos de idade. Isso está alinhado com os resultados de LCI apresentados na seção Revisão Sistemática.

O benefício da iniciação precoce com moduladores da CFTR também é apoiado por um estudo recente conduzido com dados do Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation dos EUA para estimar o impacto da idade na iniciação do ivacaftor (173). A análise demonstrou que a iniciação precoce de ivacaftor esteve associada a uma função pulmonar melhor preservada, em termos de ppVEF1, que não é totalmente restaurada com a iniciação tardia de ivacaftor, conforme apresentado nas seções 5.6 e Revisão sistemática.

O modelo também subestima o efeito de ELX/TEZ/IVA sobre a exacerbação pulmonar em crianças de 2 a 5 anos. Isso está alinhado com a baixa ocorrência de exacerbação pulmonar nos Estudos 111 e 112, que podem ter sofrido influência da pandemia de Covid. No entanto, outro ensaio clínico que não avaliou ELX/TEZ/IVA encontrou uma taxa de aproximadamente 3 eventos por paciente-ano em crianças abaixo de 5 anos, sugerindo que a intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA pode ter um efeito positivo sobre as exacerbações pulmonares. Conforme explorado na seção de Introdução Clínica, a proporção de internações devido a problemas respiratórios em crianças brasileiras com fibrose cística é alta. Todos esses aspectos indicam que o RCEI desta análise provavelmente está superestimado.

Seguindo os métodos recomendados pelo Ministério da Saúde, esta análise de custo-utilidade não captura todos os benefícios da terapia com ELX/TEZ/IVA. Conforme mencionado na seção **FIBROSE CÍSTICA**, os cuidadores de pacientes com fibrose cística sofrem um grande impacto na produtividade, com absenteísmo, presenteísmo ou até mesmo incapacidade de trabalhar. O mesmo ocorre com os pacientes com fibrose cística quando estão em idade produtiva. O tratamento com ELX/TEZ/IVA aumenta a proporção de tempo de vida com doença leve e moderada e reduz drasticamente a taxa de exacerbações pulmonares, permitindo que cuidadores e pacientes contribuam economicamente para a sociedade.

A análise de sensibilidade demonstrou a importância das taxas de desconto nos resultados. Em doenças crônicas como a fibrose cística, os custos do tratamento são acumulados ao longo da vida, e os custos no início são muito pouco afetados pelo desconto. Os benefícios de sobrevivência, por outro lado, ocorrem muito no futuro e são fortemente descontados. Isso pode subestimar os benefícios do tratamento, enviesando a análise e aumentando a importância de avaliar cenários alternativos de taxa de desconto (263). Notavelmente, os resultados do RCEI com taxas de desconto menores para desfechos de saúde do que para custos são 69% e 64% inferiores ao caso-base, respectivamente para o desconto diferencial de 5% para custos e 1,5% para resultados de saúde, e 3,5% para custos e 1,5% para resultados de saúde.

ELX/TEZ/IVA oferece benefícios clínicos e de qualidade de vida sem precedentes e sustentáveis para os pacientes, incluindo vantagens substanciais além daquelas alcançáveis com outros moduladores da CFTR, quando disponíveis, e proporcionando o benefício da terapia a uma população mais ampla que atualmente não possui opção de modulador da CFTR. Ao atuar na causa subjacente da doença e melhorar múltiplos desfechos clinicamente relevantes, espera-se que ELX/TEZ/IVA leve a melhorias significativas nos desfechos de saúde a longo prazo, incluindo sobrevida, bem como melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde, redução na utilização de recursos de saúde e nos custos.

6 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Os principais parâmetros e resultados do modelo de análise do impacto orçamentário estão resumidos na **Tabela 37**. Cada tópico será discutido em detalhes nas suas respectivas seções.

Tabela 37. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de impacto orçamentário
Perspectiva	SUS
Desfechos	Impacto orçamentário incremental em 5 anos
Horizonte temporal	5 anos
População alvo	Pacientes com FC com idade entre 2 e 5 anos que tenham pelo menos uma <i>variante</i> F508del no gene CFTR
Intervenção	ELX/TEZ/IVA com MCS
Comparador	MCS disponível no SUS e recomendado pelo PCDT de Fibrose Cística
Custo anual do tratamento	ELX/TEZ/IVA: R\$ 459.579,47
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos
Tipos de análise de sensibilidade	Determinística
População estimada	Método de demanda aferida: Primeiro ano (2027): 485 Quinto ano (2031): 447 Método epidemiológico Primeiro ano (2027): 578 Quinto ano (2031): 649
Impacto orçamentário incremental	Método de demanda aferida: Cenário 1: R\$ 739.774.083,05 Cenário 2: R\$ 777.597.059,03 Método epidemiológico: Cenário 1: R\$ 972.474.541,59 Cenário 2: R\$ 1.529.596.316,16

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; MCS: melhores cuidados de suporte; SUS: Sistema Único de Saúde; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

6.1 Objetivo

Estimar o impacto orçamentário incremental em cinco anos da incorporação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com FC com dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del no gene *CFTR*.

6.2 Métodos

6.2.1 Perspectiva

A perspectiva da análise é a do SUS, incluindo apenas custos médicos diretos.

6.2.2 Horizonte temporal

A análise de impacto orçamentário foi conduzida considerando um horizonte temporal de 5 anos (2027 a 2031), em conformidade com as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde Brasileiro do Ministério da Saúde (277).

6.2.3 Comparador

O comparador considerado na análise corresponde aos MCS.

6.2.4 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto, conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde Brasileiro do Ministério da Saúde (277).

6.2.5 População elegível

O REBRAFC é a principal e mais confiável fonte de informação sobre o tamanho da população com fibrose cística no país. Em junho de 2025, foi publicado um relatório com a caracterização genética da população com fibrose cística, de acordo com a

elegibilidade para moduladores da CFTR. Para ser incluído nesse relatório, o paciente não deveria ter registro de óbito ou transplante pulmonar e deveria ter pelo menos um dado de acompanhamento inserido nos últimos três anos. A **Tabela 38** apresenta o número total de pacientes com pelo menos uma variante não-F508del, de acordo com a faixa etária (14).

Tabela 38. Pacientes ativos com de pelo menos uma variante F508del no REBRAFC

Faixas etárias	Casos
Idade entre 0 e 12 meses	149
Idade entre 1 e <2 anos	126
Idade entre 2 e <6 anos	457
Idade entre 6 e 12 anos	700
Idade superior a 12 anos	1.304
Total	2.736

Relatório REBRAFC, 2025 (14)

É comum que registros de pacientes não capturem todos os pacientes elegíveis para tratamento. Isso pode ocorrer por diversos motivos. No Brasil, isso pode acontecer porque alguns pacientes são tratados fora dos centros de referência e devido à sobrecarga dos profissionais. Assim, para estimar a proporção de pacientes não capturados pelo REBRAFC, foi feita uma comparação entre pacientes com 6 anos ou mais e pelo menos uma variante F508del, segundo o REBRAFC, e a população atualmente em tratamento segundo o DataSUS.

A identificação dos pacientes no DataSUS foi realizada por meio de extrações das bases AM e PA do Sistema de Informações Ambulatoriais, utilizando os códigos CID E84, E840, E841, E848, E849 e J47. Os procedimentos 0604860021 (Elexacaftor 100 mg/Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg + Ivacaftor 150 mg) e 0604860030 (Elexacaftor 50 mg/Tezacaftor 25 mg/Ivacaftor 37,5 mg + Ivacaftor 75 mg) foram utilizados para classificar os pacientes em tratamento com ELX/TEZ/IVA. Os pacientes identificados na base PA foram pareados à base AM utilizando os números de registro de autorização de procedimentos. Foram contabilizados os pacientes únicos que receberam ELX/TEZ/IVA entre setembro de 2024 e agosto de 2025, período mais recente disponível.

A taxa anual de crescimento populacional foi de 0,48%, derivada dos dados de projeção populacional do IBGE para o período de 2025 a 2031 (278). Como a data de corte do relatório do REBRAFC foi 1º de abril de 2025, ou seja, março de 2025, aplicou-se uma taxa de crescimento mensal, derivada da taxa anual, para alinhar com os dados do DataSUS de agosto de 2025 e garantir uma comparação precisa (278). A taxa de ajuste foi então calculada dividindo-se o número de pacientes identificados no DataSUS pelo número de pacientes reportados no REBRAFC (**Tabela 39**).

Tabela 39. Cálculo do fator de ajuste

Pacientes com fibrose cística com 6 anos ou mais que sejam homozigotos/heterozigotos para a variante F508del (F/Todas) (2025)	2008	REBRAFC 2025 ajustada para agosto 2025
Número total de pacientes com 6 anos ou mais utilizando ELX/TEZ/IVA, segundo o DataSUS (2025)	2257	Extração do DataSUS
Fator de ajuste populacional para contabilizar pacientes não ativos no REBRAFC	12,4%	Cálculo

REBRAFC, 2025 (14) e extração DataSUS

Após aplicar o fator de ajuste e a taxa de crescimento específica para a faixa etária de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del do REBRAFC, estima-se que, em 2027, primeiro ano do modelo, haverá 485 pacientes elegíveis à intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA (**Tabela 40**).

Tabela 40. População total estimada de 2 a 5 pacientes com a variante F508del (sem considerar o *market share*) de acordo com o método de demanda aferida

2027 – Ano 1	2028 – Ano 2	2029 – Ano 3	2030 – Ano 4	2031 – Ano 5
485	475	466	456	447

Em 21 de novembro de 2025, o Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS Nº 8.817, que altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, estabelecendo que a definição da população-alvo para incorporação de tecnologias no SUS deve ser realizada pelo método epidemiológico (279). Em conformidade com essa exigência, foi adotada uma segunda abordagem para estimar a população elegível, alinhada com o modelo de impacto orçamentário de ivacaftor que foi considerado adequado para a estimativa de população pela Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde (CMTS/DGITS/SCTIE) (280). Utilizando a estimativa

epidemiológica, estima-se que em 2027, primeiro ano do modelo, haverá 389 pacientes elegíveis ao tratamento com ELX/TEZ/IVA

Tabela 41. População total estimada de 2 a 5 pacientes com a variante F508del (sem considerar o *market share*) de acordo com a estimativa epidemiológica

2027 – Ano 1	2028 – Ano 2	2029 – Ano 3	2030 – Ano 4	2031 – Ano 5
578	592	610	626	649

Essa estimativa se baseia em dados de incidência da fibrose cística em nascidos vivos e na construção de uma coorte dinâmica, considerando o envelhecimento da população ao longo do horizonte temporal para entrada e saída do modelo (281,282). Essa estratégia assume uma postura conservadora, não incorporando óbitos para crianças menores de 5 anos, e aplica fatores de ajuste populacional para refletir a realidade do acesso ao tratamento. Os ajustes incluem:

- Taxa de utilização dos serviços de saúde, derivada de dados do DataSUS: para estimar essa taxa, foi analisada a relação entre o número total de pacientes com FC na faixa etária de 2 a 5 anos com base em dados epidemiológicos e o número de registros desses pacientes no DataSUS. A extração dos dados foi feita a partir das bases AM e PA do Sistema de Informações Ambulatoriais, utilizando os códigos CID E84, E840, E841, E848, E849 e J47, seguindo o mesmo critério aplicado no método de demanda aferida. Com base nos anos de 2022, 2023 e 2024, foram calculadas tanto a taxa de acesso pontual (proporção de pacientes registrados no DataSUS em relação ao total estimado epidemiologicamente) quanto a taxa de crescimento do acesso ao longo do período. A partir dessas informações, projetamos a taxa de acesso para os anos da análise (2027 a 2031), garantindo maior precisão na estimativa da população elegível (**Tabela 42**);
- Taxa de genotipagem da população de interesse: com base nos últimos documentos emitidos pelo GBEFC foi possível construir a taxa de crescimento da genotipagem no Brasil. A partir dos valores publicados para os anos de 2021 e 2025 foi estabelecida a taxa de crescimento composta e então extrapolada para os anos da análise (2027 a 2031) (**Tabela 43**) (7,14);

- Caracterização genética dos pacientes com fibrose cística, conforme relatórios do REBRAFC: segundo o GBEFC, 68,30% dos pacientes (ativos e inativos) genotipados apresentam pelo menos um gene F508del.

Tabela 42. Taxa de acesso a serviços de saúde estimada para cada ano do horizonte temporal

2027 – Ano 1	2028 – Ano 2	2029 – Ano 3	2030 – Ano 4	2031 – Ano 5
64%	67%	69%	72%	75%

Tabela 43. Taxa de genotipagem de indivíduos com FC estimada para cada ano do horizonte temporal

2027 – Ano 1	2028 – Ano 2	2029 – Ano 3	2030 – Ano 4	2031 – Ano 5
92%	94%	95%	97%	99%

6.2.6 Market share e taxa de descontinuação

São propostas duas participações de mercado, uma conservadora e outra agressiva, ambas atingindo 100% ao longo do horizonte temporal, em linha com a rápida adoção dos comprimidos de ELX/TEZ/IVA após a publicação do PCDT de Fibrose Cística em 2024, e com a ausência de tratamentos modificadores da doença para pacientes com dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del.

O Cenário 1 considera uma abordagem mais gradual para a adoção. Aqui, a incorporação do ELX/TEZ/IVA avança em um ritmo mais lento, refletindo possíveis barreiras do mundo real, como desafios logísticos, hesitação por parte dos prescritores ou limitações de acesso dos pacientes. Esse cenário oferece uma perspectiva mais conservadora sobre a penetração no mercado ao longo do tempo (**Tabela 44**).

O Cenário 2 pressupõe adoção total, com 100% da população elegível migrando para ELX/TEZ/IVA até o final do primeiro ano. Isso reflete a expectativa de adoção com base no feedback inicial de profissionais de saúde e pacientes. A previsão é que a adoção aumente 25% a cada trimestre, atingindo a adoção completa a partir de outubro e permanecendo em 100% ao longo de todo o horizonte temporal (**Tabela 45**).

Ambos os cenários são comparados a uma linha de base na qual o ELX/TEZ/IVA não está disponível, e todos os pacientes elegíveis continuam recebendo apenas MCS durante todo o período de análise de cinco anos (**Tabela 46**).

Tabela 44. Cenário 1 de *market share* com introdução de ELX/TEZ/IVA

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	75,0%	50,0%	25,0%	15,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
ELX/TEZ/IVA	25,0%	50,0%	75,0%	85,0%	95,0%	95,0%	95,0%	95,0%

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; T: trimestre.

Tabela 45. Cenário 2 de *market share* com introdução de ELX/TEZ/IVA

Cenário 2	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	75%	50%	25%	0%	0%	0%	0%	0%
ELX/TEZ/IVA	25%	50%	75%	100%	100%	100%	100%	100%

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; T: trimestre.

Tabela 46. Cenário atual de *market share* sem ELX/TEZ/IVA

Cenário atual	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
ELX/TEZ/IVA	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; T: trimestre.

Neste modelo, a taxa de descontinuação aplicada foi derivada do Estudo 112, que reportou uma taxa de descontinuação de 2,9%. Essa taxa foi incorporada à análise para refletir a proporção de pacientes que se espera descontinuarem o tratamento a cada ano em condições do mundo real (283).

6.2.7 Uso de recursos e custos

O custo anual do tratamento, considerando o desconto, está descrito na subseção **Custo anual do tratamento** da seção **ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE**.

Para garantir consistência, o custo do MCS foi o mesmo adotado na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del, o qual foi considerado adequado pela Conitec (191). O custo do MCS foi estimado com base na média dos custos anuais acumulados entre 2022 e 2023,

considerando as Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade nesse período no DataSUS para crianças de 2 a 5 anos, e dividido pelo número de pacientes ativos nesse intervalo, resultando em R\$ 116.608,26 por ano.

Como discutido em mais detalhes na subseção **Atualização das características dos pacientes** da seção **ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE**, dados de uma extensão aberta indicaram uma redução de 90% na taxa de declínio do ppVEF1 em relação aos pacientes em MCS (116). Essa redução foi aplicada a todos os genótipos após o período agudo inicial no estudo de custo-efetividade. Para esta análise de impacto orçamentário, esse valor para a taxa de declínio da função foi utilizado para reduzir o custo do MCS associado ao uso de ELX/TEZ/IVA (**Tabela 47**). A mesma redução na utilização de recursos de saúde foi adotada na de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del (191).

Tabela 47. Custos do MCS utilizados para análise de impacto orçamentário

Categoria	Valor
Custo do MCS	R\$ 116,608.26
MCS com ELX/TEZ/IVA	R\$ 11,660.83

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; MCS: Melhores cuidados de suporte

6.2.8 Análise de sensibilidade

Devido à utilização de dois métodos distintos para estimar a população elegível, foi necessário apresentar dois conjuntos de resultados. Para cada método, foi desenvolvida uma análise de sensibilidade determinística independente, com variações aplicadas aos parâmetros-chave do modelo. Os parâmetros considerados em cada análise estão detalhados na **Tabela 48** e na **Tabela 49**.

Tabela 48. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método de demanda aferida

Parâmetros	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de declínio de função pulmonar com ELX/TEZ/IVA	90%	72%	100%
Ajuste de população do DataSUS	112,4%	109.9%	114.9%
Taxa de crescimento populacional	0,33%	0,26%	0,40%
Taxa de descontinuação	2,9%	2,32%	3,48%

Parâmetros	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Custo do tratamento de fibrose cística com ELX/TEZ/IVA	R\$ 11.660,83	R\$ 9.328,66	R\$ 13.992,99
Custo atual do tratamento de fibrose cística	R\$ 116,608.26	R\$ 93,287.61	R\$ 139,929.91
Custo anual de aquisição de ELX/TEZ/IVA	R\$ 459.579,47	R\$ 367.663,57	R\$ 551.495,36

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Tabela 49. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método epidemiológico

Parâmetros	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de declínio de função pulmonar com ELX/TEZ/IVA	90%	72%	100%
Incidência neonatal da FC	0,015%	0,012%	0,018%
Taxa de crescimento de nascidos vivos	-2,2%	-1,8%	2,7%
Prevalência genotípica de F508del	68,3%	54,6%	82,0%
Taxa de descontinuação	2,9%	2,32%	3,48%
Taxa de genotipagem observada em 2021	82,8%	66,21%	99,3%
Taxa de crescimento da genotipagem	1,8%	1,4%	2,2%
Taxa de crescimento do acesso a serviços de saúde	4,2%	3,3%	5,0%
Custo do tratamento de fibrose cística com ELX/TEZ/IVA	R\$ 11.660,83	R\$ 9.328,66	R\$ 13.992,99
Custo atual do tratamento de fibrose cística	R\$ 116,608.26	R\$ 93,287.61	R\$ 139,929.91
Custo anual de aquisição de ELX/TEZ/IVA	R\$ 459.579,47	R\$ 367.663,57	R\$ 551.495,36

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; FC: fibrose cística.

6.3 Resultados do estudo de impacto orçamentário

6.3.1 População e *market share*

Com base nas estimativas populacionais obtidas pelo método de demanda aferida e no *market share* projetado, foram definidos três cenários: o cenário atual (sem a intervenção), o Cenário 1 (com a intervenção) e o Cenário 2 (com a intervenção). As estimativas do número total de pacientes para cada ano dos cenários são apresentadas nas **Tabela 50**, **Tabela 51** e **Tabela 52**.

Tabela 50. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA)

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	364	243	121	73	24	23	23	22
ELX/TEZ/IVA	121	243	364	412	452	442	433	424

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; T: trimestre.

Tabela 51. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA)

Cenário 2	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	364	243	121	0	0	0	0	0
ELX/TEZ/IVA	121	243	364	485	475	466	456	447

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; T: trimestre.

Tabela 52. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA)

Cenário atual	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	485	485	485	485	475	466	456	447
ELX/TEZ/IVA	0	0	0	0	0	0	0	0

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; T: trimestre.

Com base nas estimativas populacionais obtidas pelo método epidemiológico, e aplicando o mesmo *market share* projetada utilizada para o método de demanda aferida, foram definidos três cenários: o cenário atual (sem a intervenção), o Cenário 1 (com a intervenção) e o Cenário 2 (com a intervenção). As estimativas do número total de pacientes para cada ano em cada cenário são apresentadas nas tabelas correspondentes (**Tabela 53, Tabela 54 e Tabela 55**).

Tabela 53. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA)

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	434	289	145	87	30	31	31	32
ELX/TEZ/IVA	145	289	434	492	563	580	595	617

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; T: trimestre.

Tabela 54. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA)

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	434	289	145	0	0	0	0	0
ELX/TEZ/IVA	145	289	434	578	592	610	626	649

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacafator/tezacafator/ivacafator; T: trimestre.

Tabela 55. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA)

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	578	578	578	578	592	610	626	649
ELX/TEZ/IVA	0	0	0	0	0	0	0	0

MCS: Melhores cuidados de suporte; ELX/TEZ/IVA: elexacafator/tezacafator/ivacafator; T: trimestre.

6.3.2 Impacto orçamentário incremental

O impacto orçamentário incremental em cinco anos para a incorporação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del, iniciando tratamento entre 2 e 5 anos de idade, estimado com base na população definida pelo método de demanda aferida, é de R\$ 739.774.083,05 considerando o Cenário 1 de *market share*, e R\$ 777.597.059,03 considerando o Cenário 2 (**Tabela 56**).

Tabela 56. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	R\$ 100.117.869,45	R\$ 153.967.596,58	R\$ 150.815.909,29	R\$ 147.728.736,43	R\$ 144.704.757,41	R\$ 739.774.083,05
Cenário 2	R\$ 106.508.371,76	R\$ 162.071.154,30	R\$ 158.753.588,72	R\$ 155.503.933,08	R\$ 152.320.797,27	R\$ 777.597.059,03

Para a população estimada pelo método epidemiológico, os resultados em estimativas populacionais diferenciadas em relação ao método de demanda aferida impactam diretamente no impacto orçamentário. Dessa forma, o impacto orçamentário no Cenário 1 foi estimado em R\$ 972.474.541,59 e no Cenário 2 alcançou o valor de R\$ 1.529.596.316,16, os valores anuais estão dispostos na **Tabela 57**.

Tabela 57. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método epidemiológico

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	R\$ 119.322.154,54	R\$ 191.902.223,12	R\$ 197.641.916,54	R\$ 202.787.604,38	R\$ 210.240.876,70	R\$ 972.474.541,59
Cenário 2	R\$ 634.203.264,87	R\$ 202.002.340,13	R\$ 208.044.122,67	R\$ 213.460.636,19	R\$ 221.306.186,00	R\$ 1.529.596.316,16

Com a apresentação de duas estimativas populacionais, buscou-se reduzir incertezas inerentes à análise e oferecer maior transparência nos resultados. Considerando uma postura conservadora de *market share* (Cenário 1), o impacto orçamentário incremental situa-se entre aproximadamente R\$ 740 milhões e R\$ 972 milhões. Já no cenário com participação mais ampliada (Cenário 2), essa faixa varia de cerca de R\$ 778 milhões a R\$ 1,5 bilhão. Essa amplitude reflete a aplicação de diferentes métodos de estimativa populacional, garantindo que as projeções contemplem tanto cenários mais restritivos quanto cenários mais abrangentes, fortalecendo a tomada de decisão sob múltiplas perspectivas.

Caso as duas novas indicações de ELX/TEZ/IVA sejam incorporadas, ou seja, para pacientes de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del e para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva, será oferecido um desconto adicional de 1% sobre o preço atual. Os resultados do impacto orçamentário com o desconto adicional são mostrados na **Tabela 58**, para a demanda aferida, e na **Tabela 59**, para o método epidemiológico.

Tabela 58. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida – desconto adicional de 1%

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	R\$ 98.817.250,61	R\$ 151.952.489,99	R\$ 148.842.051,55	R\$ 145.795.283,18	R\$ 142.810.881,57	R\$ 730.657.170,80
Cenário 2	R\$ 105.124.734,70	R\$ 159.949.989,47	R\$ 156.675.843,73	R\$ 153.468.719,13	R\$ 150.327.243,76	R\$ 767.985.744,69

Tabela 59. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método epidemiológico – desconto adicional de 1%

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	R\$ 117.772.055,22	R\$ 189.390.633,39	R\$ 195.055.206,49	R\$ 200.133.548,29	R\$ 207.489.273,21	R\$ 960.420.482,91
Cenário 2	R\$ 627.607.097,53	R\$ 199.358.561,47	R\$ 205.321.269,99	R\$ 210.666.892,94	R\$ 218.409.761,28	R\$ 1.511.943.349,50

Além disso, esse desconto será oferecido à apresentação em comprimidos, o que implicará em uma economia referente à compra da indicação já incorporada, para pacientes com seis anos de idade ou mais e pelo menos uma mutação F508del. Para calcular essa economia, a população em uso de ELX/TEX/IVA pelo SUS foi estimada com base em dados de produção ambulatorial extraídos do DataSUS extrapolada pelo crescimento populacional para o horizonte temporal em análise. A incorporação das duas novas indicações leva à uma economia de R\$ 52,3 milhões em cinco anos, a qual pode ser reinvestida para reduzir parte do investimento necessário à ampliação do acesso, permitindo equalizar o tratamento entre os diferentes genótipos e permitir a intervenção precoce em crianças elegíveis (**Tabela 60**).

Tabela 60. Impacto financeiro do desconto proposto sobre ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante F508del e com 6 anos de idade ou mais

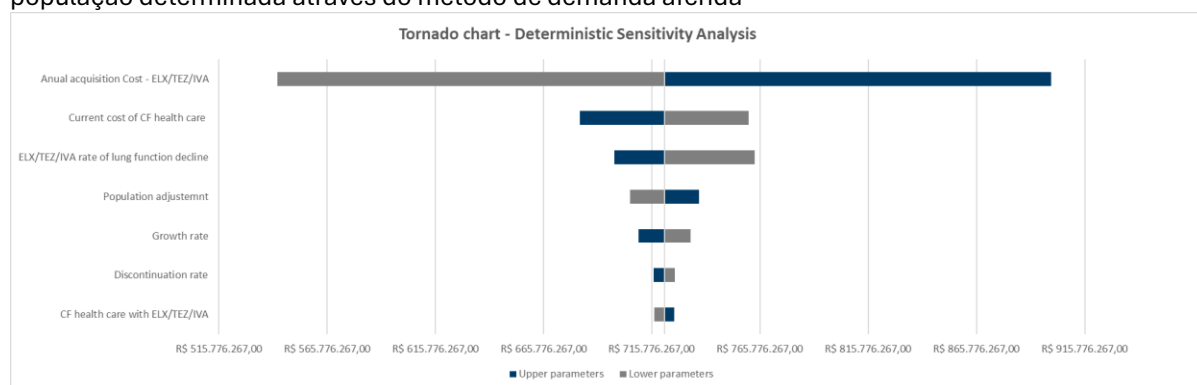
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População	2279	2290	2301	2312	2323	-
Preço atual (contrato)	R\$ 1.036.847.544,38	R\$ 1.041.857.845,66	R\$ 1.046.892.357,95	R\$ 1.051.951.198,23	R\$ 1.057.034.484,06	R\$ 5.234.583.430,29
Com o preço proposto	R\$ 1.026.479.068,94	R\$ 1.031.439.267,21	R\$ 1.036.423.434,37	R\$ 1.041.431.686,25	R\$ 1.046.464.139,22	R\$ 5.182.237.595,98
Economia potencial	-R\$ 10.368.475,44	-R\$ 10.418.578,46	-R\$ 10.468.923,58	-R\$ 10.519.511,98	-R\$ 10.570.344,84	-R\$ 52.345.834,30

6.3.3 Análise de sensibilidade

Foram realizadas duas análises de sensibilidade determinísticas, correspondentes às duas abordagens de estimativa populacional. Em ambas as análises, foram avaliadas variações nos principais parâmetros do modelo, conforme apresentado nas tabelas

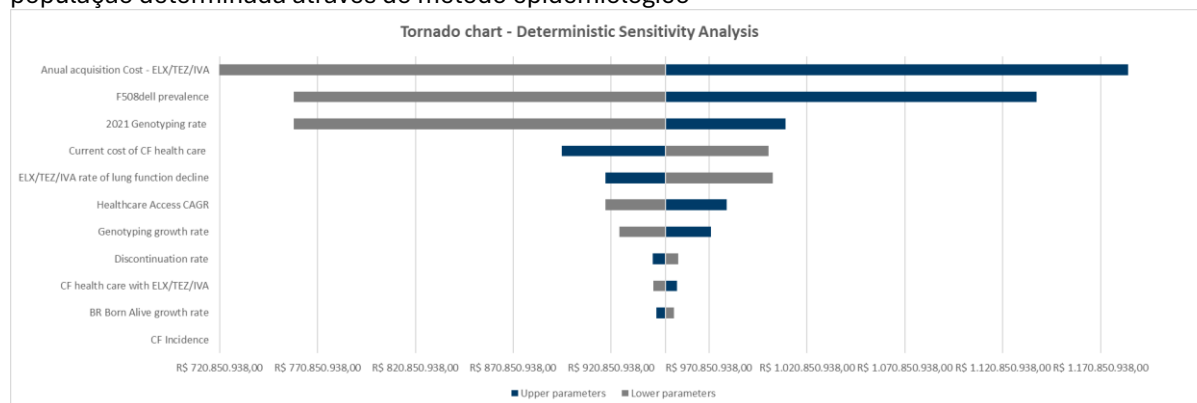
específicas (**Tabela 64** e **Tabela 65**). Os resultados indicaram que, independentemente do método utilizado, o parâmetro com maior impacto sobre os resultados do impacto orçamentário foi o custo anual de aquisição do ELX/TEZ/IVA. Os gráficos de tornado apresentados na **Figura 29** e na **Figura 30**, eles ilustram a magnitude da influência de cada parâmetro sobre o resultado da análise.

Figura 29. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método de demanda aferida



ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; FC: fibrose cística

Figura 30. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método epidemiológico



ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; FC: fibrose cística

6.4 Discussão do estudo de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário apresentada segue a nova exigência da Conitec, com a apresentação de resultados obtidos pelo método da demanda aferida e pelo método epidemiológico. Reconhecendo que o número de pacientes em uso de ELX/TEZ/IVA no SUS superou a estimativa apresentada no dossiê, foram implementados dois

aperfeiçoamentos em relação ao modelo anterior: (i) utilização de um fator de ajuste para contemplar pacientes não captados pelo REBRAFC; e (ii) apresentação de dois cenários de *market share* que chegam a 100% de adoção durante o horizonte temporal do modelo. Para o método epidemiológico, foi utilizado o mesmo método aceito na avaliação de ivacaftor pela Conitec e utilizado pelo CMTS em uma publicação no IV Congresso da Rebrats (280).

Os resultados de impacto orçamentário incremental obtidos com o preço atual do contrato é consistente com o investimento realizado pelo Ministério da Saúde para atender outros pacientes, como aqueles com atrofia muscular espinhal e angioedema hereditário (**Tabela 61**).

Tabela 61. Impacto orçamentário incremental de cinco anos das tecnologias incorporadas ao SUS

Tecnologia	Indicação	Número de pacientes em 5 anos	Impacto orçamentário (5 anos)
Onasemnogene abeparvovec	Atrofia Muscular Espinhal	109	R\$ 1.9 bilhões
Nusinersena	5q Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipos II e III	113	R\$ 1.4 bilhões
Nusinersena	5q Atrofia Muscular Espinhal	742	R\$ 1.2 bilhões
Algasidase alfa	Doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos ou mais	390	R\$ 583 milhões
Acetato de Icatibanto	Crises de angioedema hereditário devido à deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos de idade ou mais	3,041	R\$ 554 milhões
Inibidor de C1 esterase humano	Crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos de idade ou mais	3,041	R\$ 253 milhões
Risdiplam	Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo III	175	R\$ 505 milhões

AME: atrofia muscular espinhal

Fonte: Relatórios de Recomendação da Conitec (273–276,284–287)

Além disso, destaca-se que qualquer desconto oferecido para a expansão do acesso de ELX/TEZ/IVA no SUS tem uma implicação para além das novas indicações. Caso o medicamento seja incorporado para ambas as novas populações, pacientes com seis anos de idade ou mais com variantes não-F508del e pacientes de 2 a 5 anos com pelo



menos uma variante F508del, o desconto adicional de 1% leva à uma economia com a população já coberta pelo SUS que diminui o impacto orçamentário das novas indicações em R\$ 52,3 milhões de reais.

7 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Processos formais de avaliação tecnológica para ELX/TEZ/IVA em pacientes de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del foram encontrados nas principais agências: *Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*; *National Institute of Health and Care Excellence (NICE)* em conjunto com o *Scottish Medicines Consortium (SMC)*; e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*.

Em dezembro de 2023, a CDA-AMC publicou sua recomendação favorável ao uso de ELX/TEZ/IVA para tratamento de pacientes com FC de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del. A CDA-AMC relata que ELX/TEZ/IVA foi bem tolerado e demonstrou melhora da função pulmonar e redução do cloro no suor em estudo clínico não controlado, reconhecendo que conduzir um ensaio comparativo nessa faixa etária pode ser eticamente desafiador, dado o cenário esperado de riscos e benefícios (21).

Nesse sentido, afirma que “considerando o mecanismo de ação e os dados de eficácia em pacientes com FC a partir de 6 anos, espera-se que ELX/TEZ/IVA beneficie pacientes de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del no gene *CFTR*”. Além disso, especialistas consultados pela CDA-AMC enfatizaram que ELX/TEZ/IVA tem sido uma terapia transformadora para FC e que o tratamento deve ser iniciado o quanto antes, visando atenuar a progressão da doença e melhorar o estado clínico (21).

Segundo avaliação conjunta do NICE e SMC, publicada em julho de 2024, evidências de ensaios clínicos mostram que ELX/TEZ/IVA melhora a função pulmonar, crescimento e ganho de peso, além de reduzir o número de infecções pulmonares em comparação ao tratamento padrão. O RCEI para ELX/TEZ/IVA ficou dentro da faixa considerada apropriada pelo NICE para uso eficiente de recursos. Portanto, o NICE recomenda o uso de ELX/TEZ/IVA no tratamento da FC em pacientes a partir de 2 anos ou que tenham pelo menos uma variante F508del (19).

Em março de 2024, o PBAC recomendou que a indicação de ELX/TEZ/IVA fosse estendida para incluir o tratamento de pacientes com FC entre 2 e 5 anos com pelo menos uma variante F508del. O PBAC também recomendou que as duas formulações

em granulados fossem disponibilizadas para facilitar a dosagem desses pacientes. O comitê observou que as evidências apresentadas não permitiam quantificar com precisão os benefícios da intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA, porém reconheceu que o tratamento em idade mais jovem provavelmente seria benéfico. Além disso, ELX/TEZ/IVA foi considerado provavelmente custo-efetivo para essa população, considerando o mesmo preço unitário já listado para pacientes acima de 6 anos (20).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FC é uma doença genética rara, letal, multissistêmica, progressiva e incurável, causada por mutações no gene *CFTR*, que levam à expressão de uma proteína CFTR defeituosa (1). Os danos causados pela FC começam na vida intrauterina, manifestando-se desde a primeira infância e progredindo ao longo do tempo (3–5). Como a FC é uma doença genética incurável, **a intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA é crucial para reduzir a carga da doença existente e evitar que os danos aos órgãos se tornem irreversíveis** (125).

Na FC, a função prejudicada da proteína CFTR leva à produção de secreções de 30 a 60 vezes mais espessas, que se acumulam nos tecidos, causando inicialmente danos reversíveis, mas que progridem inexoravelmente para danos irreversíveis e consequente perda da função de órgãos, como pulmões e pâncreas (2–4). Os moduladores da CFTR atuam sobre a proteína CFTR para melhorar sua função. A combinação ELX/TEZ/IVA foi incorporada ao SUS para pacientes portadores de pelo menos uma variante F508del, com base em estudos metodologicamente robustos e com baixo risco de viés, que demonstraram benefício do tratamento com grande magnitude de efeito (191).

O ELX/TEZ/IVA foi incorporado conforme o PCDT e condicionado ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia (161). Para viabilizar o monitoramento clínico pós-incorporação, o REBRAFC passou por uma adaptação para coletar desfechos pré e pós-exposição ao ELX/TEZ/IVA. O primeiro relatório estará disponível no primeiro semestre de 2026, mas dados coletados por alguns centros de referência já demonstram o poder transformador do tratamento na vida dos pacientes e nos serviços de saúde (164,288).

O transplante pulmonar é um procedimento complexo que requer terapia imunossupressora por toda a vida e não cura a FC (93,94). Complicações do transplante são a segunda principal causa de morte em pessoas com FC (7). Resultados preliminares dos principais centros de transplante pulmonar do país revelaram uma redução expressiva no número de pacientes com FC encaminhados para transplante, no número de óbitos enquanto aguardavam o procedimento e no número de

transplantes pulmonares em pacientes com FC no período pós-incorporação do ELX/TEZ/IVA (165).

Segundo o PCDT da FC, a resposta ao tratamento com ELX/TEZ/IVA deve ser avaliada pela função pulmonar, frequência de exacerbações pulmonares e hospitalizações, sintomas respiratórios, estado nutricional e função da proteína CFTR. O Estudo 111 (51) e sua continuação 112 (52) demonstraram a eficácia do medicamento em todos esses desfechos, com perfil de segurança aceitável e conhecido pelos profissionais de saúde.

No Estudo 111, observou-se uma redução de 0,83 unidades de $LCl_{2,5}$ nas primeiras semanas de uso do ELX/TEZ/IVA, que se manteve ao longo do tempo (51,52). Essa redução contrasta com o aumento de 0,4 unidades por ano observado nessa faixa etária (183), indicando que o ELX/TEZ/IVA é eficaz na melhora dos aspectos estruturais e funcionais dos pulmões de crianças pequenas com FC. Além disso, a frequência de exacerbações pulmonares foi baixa durante todo o Estudo 111 e sua extensão 112, aproximadamente 0,3 eventos por ano (51,52). Esse valor contrasta com a taxa de 3,6 eventos por ano observada para a faixa etária, indicando que o ELX/TEZ/IVA é eficaz na redução da frequência de exacerbações pulmonares (183).

Durante o Estudo 111, os pacientes mantiveram desenvolvimento normal, o que não é esperado para a doença (51). Esse benefício pode ser parcialmente explicado pela melhora da função pancreática. Cerca de 85% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática desde o início da vida (51,52). Portanto, quanto mais cedo o tratamento com moduladores CFTR for iniciado, maior a probabilidade de melhora da função pancreática, conforme confirmado por estudos em mundo real (192,289). O Estudo 112 demonstrou a reversibilidade do dano pancreático com uso crônico do medicamento. Houve um aumento de 3 vezes no número de pacientes com suficiência pancreática em comparação ao basal (52). Embora represente um número pequeno de pacientes, esse resultado tem implicações clínicas muito relevantes.

O teste do cloro no suor, que mede a função da proteína CFTR, é o padrão-ouro para diagnóstico da doença. Foi demonstrado que pacientes que atingem níveis normais de

proteína CFTR durante o uso de ELX/TEZ/IVA apresentam melhores resultados em função pulmonar, frequência de exacerbações pulmonares e qualidade de vida (113). No Estudo 111, observou-se uma redução rápida e significativa na concentração de cloro no suor após o início do ELX/TEZ/IVA, que se manteve ao longo do tempo (51,52).

Uma comparação entre estudos do ELX/TEZ/IVA demonstra que quanto mais cedo o tratamento é iniciado, maior a proporção de pacientes que atingem níveis normais de função da proteína CFTR (37,38,51). Isso atesta a relevância da intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA, já que a função defeituosa da proteína CFTR está no início da cascata patológica da FC. Assim, quanto antes a cascata for interrompida, maior a capacidade de recuperação da função tecidual e orgânica.

O Estudo 111 teve desenho aberto, sem grupo comparador (51). É importante enfatizar que esse estudo foi planejado e autorizado quando já se sabia que o ELX/TEZ/IVA é um tratamento altamente eficaz e superior a outros moduladores CFTR. Portanto, seria antiético expor crianças a placebo ou tratamento inferior no contexto da pesquisa clínica. Além disso, a história natural da FC é bem conhecida e documentada, tornando **desnecessário um contrafactual**.

O modelo de custo-utilidade apresentado segue a mesma estrutura do modelo apresentado para a população com pelo menos uma variante F508del, considerado adequado para a tomada de decisão da Conitec. Os resultados da análise são consistentes com o RCEI aceito pela Conitec para outras doenças raras em pediatria. E, quando comparado aos resultados do ELX/TEZ/IVA a partir dos 6 anos de idade, a proporção da vida vivida com doença leve aumento de 70% para 95%. Isso tem repercussões importantes não apenas em termos de qualidade de vida, mas também em benefícios não capturados pelo modelo, como a produtividade econômica dos pacientes e seus cuidadores.

Quanto ao estudo de impacto orçamentário, duas melhorias foram implementadas para aumentar a certeza quanto à estimativa de pacientes elegíveis. A estimativa fornecida pelo REBRAFC foi corrigida para incluir pacientes fora do Registro, e dois cenários de

impacto orçamentário foram considerados, ambos atingindo 100% de *market share* no horizonte de tempo analisado. Além disso, foi apresentada a estimativa de impacto orçamentário pelo método epidemiológico com resultados similares à estimativa pela demanda aferida, o que confere alta certeza sobre o impacto orçamentário incremental. Também foi demonstrado, no caso da incorporação das duas novas indicações, o desconto oferecido gera economia com a indicação já incorporada, que pode ser reinvestida para atender mais pacientes com FC com um tratamento transformador.

A história natural da FC foi alterada pela introdução dos moduladores CFTR. O impacto na sobrevivência e na qualidade de vida proporcionado pelo ELX/TEZ/IVA é comparável ao impacto dos antirretrovirais e antivirais de ação direta para pacientes com HIV e hepatite C, respectivamente, e, portanto, a incorporação do ELX/TEZ/IVA representou um marco para a saúde pública no Brasil. Como a FC é uma doença genética incurável, quanto mais cedo o tratamento começar, maior o benefício clínico para os pacientes e menor a necessidade de recursos de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 6 de junho de 2023;329(21):1859.
2. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Models Exp Med*. setembro de 2021;4(3):220–32.
3. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci CMLS*. janeiro de 2017;74(1):129–40.
4. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 1º de março de 2016;15(2):147–57.
5. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de junho de 2017;195(12):1567–75.
6. Amoras A, Soria Muñoz TA, Onoda Tomikawa Tanaka S, Ferreira LV. Tomografia de Tórax para Lactentes e Pré-escolares com Fibrose Cística: Quando Indicar e Quais as Implicações Terapêuticas? *Rev Neumol Pediátrica*. 2023;
7. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) - Relatório Anual de 2021. 2021.
8. Starner TD, McCray PB, American College of Physicians, American Physiological Society. Pathogenesis of early lung disease in cystic fibrosis: a window of opportunity to eradicate bacteria. *Ann Intern Med*. 6 de dezembro de 2005;143(11):816–22.
9. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 30 de maio de 2009;373(9678):1891–904.
10. Bresnick K, Arteaga-Solis E, Millar SJ, Laird G, LeCamus C. Burden of cystic fibrosis in children <12 years of age prior to the introduction of CFTR modulator therapies. *BMJ Open Respir Res*. dezembro de 2021;8(1):e000998.
11. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. dezembro de 2010;33(12):2677–83.
12. Cystic Fibrosis Foundation. 2021 Annual Data Report. 2021;
13. Smith BA, Modi AC, Quittner AL, Wood BL. Depressive symptoms in children with cystic fibrosis and parents and its effects on adherence to airway clearance. *Pediatr Pulmonol*. 2010;
14. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Caracterização Genética da População com Fibrose Cística no Brasil, de acordo com a Elegibilidade aos Moduladores CFTR [Internet]. GBEFC; 2025 jun p. 13. Disponível em: https://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Caracterizacao_Genetica_FC_REBRAFC_Rev_jun25.pdf
15. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7:275.
16. Chilvers DMA. Canadian Clinical Consensus Guideline for Initiation, Monitoring and Discontinuation of CFTR Modulator Therapies for Patients with Cystic Fibrosis. 2024;
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. 2024.
18. Ratjen F, Grasemann H. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(5):614–27.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis. 2024;
20. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES MARCH 2024 PBAC MEETING. 2024.
21. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta). 2023;

22. Djavid AR, Thompson AE, Irace AL, Gusman E, Altman K, DiMango EA, et al. Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc.* novembro de 2021;18(11):1924–7.
23. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de julho de 2021;204(1):64–73.
24. DiMango E, Spielman DB, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, et al. Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* janeiro de 2021;11(1):75–8.
25. Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiladis D, Hong G, et al. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* fevereiro de 2021;11(2):201–3.
26. Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Medio P, Ferrillo L, et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir Med.* 2021;189:106646.
27. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* março de 2022;21(2):265–71.
28. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* março de 2022;21(2):258–63.
29. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells.* 28 de maio de 2022;11(11):1769.
30. Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Ferrillo L, Pepe A, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study. *J Clin Med.* 16 de fevereiro de 2022;11(4):1021.
31. Miller AC, Harris LM, Cavanaugh JE, Abou Alaiwa M, Stoltz DA, Hornick DB, et al. The Rapid Reduction of Infection-Related Visits and Antibiotic Use Among People With Cystic Fibrosis After Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 30 de setembro de 2022;75(7):1115–22.
32. Walter E, Bass JL. The Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Hospitalizations and Intravenous Antibiotic Use. *Perm J.* 5 de abril de 2022;26(1):73–9.
33. Keogh RH, Cosgriff R, Andrinopoulou ER, Brownlee KG, Carr SB, Diaz-Ordaz K, et al. Projecting the impact of triple CFTR modulator therapy on intravenous antibiotic requirements in cystic fibrosis using patient registry data combined with treatment effects from randomised trials. *Thorax.* 1º de setembro de 2022;77(9):873–81.
34. Castellanos CX, Osterbauer B, Hasday S, Keens TG, Koempel J, Ference EH. Improvement in sinonasal quality-of-life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *Int Forum Allergy Rhinol.* janeiro de 2023;13(1):72–5.
35. Korten I, Kieninger E, Krueger L, Bullo M, Flück CE, Latzin P, et al. Short-Term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination on Glucose Tolerance in Young People With Cystic Fibrosis-An Observational Pilot Study. *Front Pediatr.* 2022;10:852551.
36. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de março de 2022;205(5):529–39.
37. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junho de 2021;203(12):1522–32.
38. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 1º de março de 2022;10(3):267–77.
39. Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med.* 23 de dezembro de 2020;10(1):23.

40. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 16 de agosto de 2020;21(16):5882.
41. Wang Y, Ma B, Li W, Li P. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 14 de março de 2022;13:863280.
42. Yousif Hamdan AH, Zakaria F, Lourdes Pormento MK, Lawal OS, Opiogbe A, Zahid S, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Modulators in Children and Adolescents with different CF Genotypes - Systematic Review and Meta-Analysis. *Em: Curr Rev Clin Exp Pharmacol.* Larkin Community Hospital, Division of Clinical and Transitional Research, South Miami, Florida, USA. Department of Paediatrics, Sudan Medical Specialization Board, Sudan. Dow Medical College, Dow University of Health Sciences, Karachi, Pakistan. Ateneo School of Medicine and Public Health, Philippines. Larkin Community Hospital, South Miami, Florida. Clinical Translational Sciences, University of Arizona, Tucson. University of Benin, Nigeria. Texas Woman's University, Dallas, Texas. Nazareth Hospital, Philadelphia, PA. Netherlands: Copyright© Bentham Science Publishers; For any queries, please email at epub@benthamscience.net.; 2023.
43. Silva Filho L, Athanazio RA, Tonon CR, Ferreira JC, Tanni SE. Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2024;49(6):e20230187.
44. 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. *N Engl J Med.* 7 de novembro de 2019;381(19):1809–19.
45. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 25 de outubro de 2018;379(17):1599–611.
46. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Braeckel EV, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* 23 de novembro de 2019;394(10212):1940–8.
47. 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. *N Engl J Med.* 25 de agosto de 2021;385(9):815–25.
48. Griesse M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de fevereiro de 2021;203(3):381–5.
49. 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.* 1º de novembro de 2021;80:100829.
50. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de dezembro de 2022;206(11):1361–9.
51. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(1):59–67.
52. Goralski JL, Daines C, Pittman JE, Rayment JH, Robinson P, Thursfield R. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 2 Years and Older with Cystic Fibrosis: 96-Week Results from an Open-Label Extension Study. 2024;
53. Paranjape SM, Mogayzel PJ. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev.* janeiro de 2018;25:64–72.
54. Athanazio R, Silva Filho LV da, Borges RL, Bigoni A, Pereira R, Pungartnik PC, et al. HOSPITAL HEALTH CARE RESOURCE UTILIZATION (HCRU) BY PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS (CF) IN BRAZIL: A CROSS-SECTIONAL STUDY USING DATA FROM THE PUBLIC HEALTHCARE SYSTEM. *Brasília Médica [Internet].* 2023 [citado 1º de outubro de 2024];60. Disponível em: <http://www.rbm.org.br/article-list>

55. Breathe Today - About Cystic Fibrosis [Internet]. [citado 27 de junho de 2024]. Disponível em: https://breathetoday.org/images/final_cysticfibrosis-copy.gif
56. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr*. agosto de 2008;167(8):839–49.
57. Somayaji R, Ramos KJ, Kapnadak SG, Aitken ML, Goss CH. Common clinical features of CF (respiratory disease and exocrine pancreatic insufficiency). *Presse Medicale Paris Fr* 1983. junho de 2017;46(6 Pt 2):e109–24.
58. Tiddens HAWM, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: Can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):107–17.
59. Bakker EM, Borsboom GJJM, van der Wiel-Kooij EC, Caudri D, Rosenfeld M, Tiddens HAWM. Small airway involvement in cystic fibrosis lung disease: Routine spirometry as an early and sensitive marker. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(11):1081–8.
60. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. abril de 2002;15(2):194–222.
61. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. Em: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, organizadores. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)* [Internet]. Philadelphia: Mosby; 2008 [citado 30 de setembro de 2024]. p. 593–604. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323048255100467>
62. Sly PD, 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*. 15 de julho de 2009;180(2):146–52.
63. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 23 de maio de 2013;368(21):1963–70.
64. Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: An update. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(S3):S30–50.
65. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. julho de 2015;14(4):419–30.
66. VanDevanter DR, Morris NJ, Konstan MW. IV-treated pulmonary exacerbations in the prior year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. maio de 2016;15(3):372–9.
67. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV₁ decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. abril de 2011;46(4):393–400.
68. Roach DJ, Crémillieux Y, Fleck RJ, Brody AS, Serai SD, Szczesniak RD, et al. Ultrashort Echo-Time Magnetic Resonance Imaging Is a Sensitive Method for the Evaluation of Early Cystic Fibrosis Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. novembro de 2016;13(11):1923–31.
69. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV₁ decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):393–400.
70. Bayfield KJ, Douglas TA, Rosenow T, Davies JC, Elborn SJ, Mall M, et al. Time to get serious about the detection and monitoring of early lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. dezembro de 2021;76(12):1255–65.
71. Fathi H, Moon T, Donaldson J, Jackson W, Sedman P, Morice AH. Cough in adult cystic fibrosis: diagnosis and response to fundoplication. *Cough Lond Engl*. 18 de janeiro de 2009;5:1.
72. Shah P, Lowery E, Chaparro C, Visner G, Hempstead SE, Abraham J, et al. Cystic fibrosis foundation consensus statements for the care of cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. julho de 2021;40(7):539–56.
73. 2021 Annual Data Report. 2021;
74. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1º de abril de 1992;120(4):533–40.
75. Sankararaman S, Schindler T, Sferra TJ. Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(S1):S27–42.

76. Cystic Fibrosis Trust (CFT). Nutritional Management of Cystic Fibrosis [Internet]. 2º ed. United Kingdom; 2016. Disponível em: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>.
77. Cystic Fibrosis Foundation (CFF). Vitamins [Internet]. [citado 28 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.cff.org/managing-cf/vitamins>
78. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. janeiro de 2010;86(1):1–7.
79. Assael BM, Casazza G, Iansa P, Volpi S, Milani S. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol*. março de 2009;44(3):209–15.
80. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1º de janeiro de 2006;20(3):531–46.
81. Bass R, Brownell JN, Stallings VA. The Impact of Highly Effective CFTR Modulators on Growth and Nutrition Status. *Nutrients*. setembro de 2021;13(9):2907.
82. Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel PR, Hocine MN. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. novembro de 2017;16(6):702–8.
83. Santo AH, Silva-Filho LVR da. Cystic fibrosis-related mortality trends in Brazil for the 1999-2017 period: a multiple-cause-of-death study. *J Bras Pneumol Publicacao Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 1999;
84. Santo AH, Silva-Filho LVR da. Cystic fibrosis-related mortality trends in Brazil for the 1999-2017 period: a multiple-cause-of-death study. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2021;47(2):e20200166.
85. Lord L, McKernon D, Grzeskowiak L, Kirsa S, Iiomaki J. Depression and anxiety prevalence in people with cystic fibrosis and their caregivers: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1º de fevereiro de 2023;58(2):287–98.
86. Shoghi M, Mohamadi S, Modaresi M, Goudarzi SM. The relationship between the burden of care and fear of disease progression in mothers of children with cystic fibrosis [Internet]. 2024 [citado 13 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.authorea.com/users/738623/articles/712781-the-relationship-between-the-burden-of-care-and-fear-of-disease-progression-in-mothers-of-children-with-cystic-fibrosis?commit=670a5e6ed250102906f81c746a114da401aad743>
87. Jamieson N, Fitzgerald D, Singh-Grewal D, Hanson CS, Craig JC, Tong A. Children’s experiences of cystic fibrosis: a systematic review of qualitative studies. *Pediatrics*. junho de 2014;133(6):e1683-1697.
88. Suthoff E, Mainz JG, Cox DW, Thorat T, Grossoehme DH, Fridman M, et al. Caregiver Burden Due to Pulmonary Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 1º de dezembro de 2019;215:164-171.e2.
89. Daly C, Ruane P, O’Reilly K, Longworth L, Vega-Hernandez G. Caregiver burden in cystic fibrosis: a systematic literature review. *Ther Adv Respir Dis*. 1º de janeiro de 2022;16:17534666221086416.
90. Pinto M, Madureira A, Barros LB de P, Nascimento M, Costa ACC da, Oliveira NV de, 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*. 9 de setembro de 2019;35:e00180218.
91. Seyoum S, Regenstein M, Benoit M, Dieni O, Willis A, Reno K, et al. Cost burden among the CF population in the United States: A focus on debt, food insecurity, housing and health services. *J Cyst Fibros*. maio de 2023;22(3):471–7.
92. Silva-Filho LVR, Saturnino L, Procianny E, Monte LFF, Laper IZ, Borges RL, et al. DESCRIÇÃO DA FIBROSE CÍSTICA EM CRIANÇAS BRASILEIRAS DE 2 A 5 ANOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS E CARGA DA DOENÇA [Internet]. 21º Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia; 2025 [citado 16 de dezembro de 2025]; São Paulo. Disponível em: <https://congressosppt.com.br/evento/pneumo2025/trabalhosaprovados/naintegra/304>
93. Organ transplantation - NHS Blood and Transplant [Internet]. [citado 22 de maio de 2025]. Rejection of a transplanted lung. Disponível em: <https://www.nhsbt.nhs.uk/organ-transplantation/lung/benefits-and-risks-of-a-lung-transplant/risks-of-a-lung-transplant/rejection-of-a-transplanted-lung/>
94. Lynch JP, Sayah DM, Belperio JA, Weigt SS. Lung transplantation for cystic fibrosis: results, indications, complications, and controversies. *Semin Respir Crit Care Med*. abril de 2015;36(2):299–320.
95. UK Cystic Fibrosis Registry 2021. 2021;

96. Vandeleur M, Walter LM, Armstrong DS, Robinson P, Nixon GM, Horne RSC. Quality of life and mood in children with cystic fibrosis: Associations with sleep quality. *J Cyst Fibros*. 1º de novembro de 2018;17(6):811–20.
97. Fauroux B, Waters K, MacLean JE. Sleep in children and young adults with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 1º de junho de 2023;46:12–6.
98. Shakkottai A, O'Brien LM, Nasr SZ, Chervin RD. Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis. *Sleep Med Rev*. 1º de dezembro de 2018;42:100–10.
99. ICER. ICER CF Draft Scope Public Comments 102919. 2020;
100. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2008/10/26 ed. 2009;8(2):91–6.
101. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol*. 2012/04/03 ed. 2012;47(6):523–33.
102. Chmiel J, Do Q, Dowell M, Tai A, Clements B. 529 Baseline results from the NEMO study: psychometric evaluation of the preschool cystic fibrosis questionnaire-revised in children with cystic fibrosis and caregivers in the United States and Australia. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2025 [citado 16 de dezembro de 2025];24. Disponível em: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(25\)02145-9/abstract](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(25)02145-9/abstract)
103. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. maio de 2022;21(3):456–62.
104. Sweat Test | Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.cff.org/intro-cf/sweat-test>
105. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. setembro de 2015;14(5):580–6.
106. Servidoni MF, Gomez CCS, Marson FAL, Toro AADC, Ribeiro MÂG de O, Ribeiro JD, et al. Sweat test and cystic fibrosis: overview of test performance at public and private centers in the state of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. abril de 2017;43:121–8.
107. Zemanick ET, Accurso FJ. Entering the era of highly effective CFTR modulator therapy. *Lancet Lond Engl*. 23 de novembro de 2019;394(10212):1886–8.
108. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 12 de maio de 2005;352(19):1992–2001.
109. Brasil, Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. [citado 4 de novembro de 2024]. Dados sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/dados-do-programa/dados-do-programa>
110. Brasil, Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. [citado 4 de novembro de 2024]. Programa Nacional da Triagem Neonatal. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/pntn>
111. Athanazio RA, Silva Filho LVRF da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny E da FA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. junho de 2017;43(3):219–45.
112. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. fevereiro de 2017;181:S4–S15.e1.
113. Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, McKone EF, Fajac I, Taylor-Cousar JL, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros [Internet]*. 3 de janeiro de 2025 [citado 27 de fevereiro de 2025];0(0). Disponível em: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(24\)01854-X/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(24)01854-X/fulltext)
114. Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study - PubMed [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581080/>
115. TRIKAFTA® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.trikafta.com/>

116. Lee T, Sawicki GS, Altenburg J, Millar SJ, Geiger JM, Jennings MT, et al. EFFECT OF ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFTOR ON ANNUAL RATE OF LUNG FUNCTION DECLINE IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* maio de 2023;22(3):402–6.
117. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de outubro de 2015;192(7):836–42.
118. Fajac I, Van Brunt K, Daines C, Durieu I, Goralski J, Heijerman H, et al. P221 Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on health-related quality of life in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a Phase 3 clinical study. *J Cyst Fibros.* junho de 2020;19:S118–9.
119. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med.* novembro de 2014;2(11):902–10.
120. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primer.* 14 de maio de 2015;1:15010.
121. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med.* julho de 2018;6(7):545–53.
122. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* abril de 2019;5(2):00082–2019.
123. Rubin JL, O’Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466618820186.
124. 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 - PubMed [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011037/>
125. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta). *Can J Health Technol.* 2021;
126. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TTD, Bush A, Chudleigh J, Lum S, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax.* outubro de 2012;67(10):874–81.
127. Gadelha - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR.pdf [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-no-47>
128. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, 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.* março de 2018;15(3):271–80.
129. Ramsay KA, Sandhu H, Geake JB, Ballard E, O’Rourke P, Wainwright CE, et al. The changing prevalence of pulmonary infection in adults with cystic fibrosis: A longitudinal analysis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janeiro de 2017;16(1):70–7.
130. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. KALYDECO® (ivacaftor) granulados. 2023.
131. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2851617?substancia=32872>
132. Taylor-Cousar JL, Robinson PD, Shteinberg M, Downey DG. CFTR modulator therapy: transforming the landscape of clinical care in cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 30 de setembro de 2023;402(10408):1171–84.
133. Griese M, Tullis E, Chilvers MA, Fabrizzi B, Jain R. 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. Em 2022.
134. Chmiel J, Barry PJ, Colombo C, Wachter ED, Fajac I, Mall M, et al. 185 Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating or residual function mutation. *J Cyst Fibros.* 1º de outubro de 2022;21:S108–9.

135. Wainwright CE, McColley SA, McNally P, Powers MR. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Years and Older with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: 96-Week Interim Results From an Open-Label Extension Study. *Em* 2022.
136. ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Participants 6 Years and Older and F/MF Genotypes [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04545515>
137. ClinicalTrials.gov. Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Participants 2 Years and Older [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05153317?term=NCT05153317&rank=1>
138. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVAresponsive CFTR Mutation [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 jul [citado 8 de janeiro de 2025]. Report No.: NCT05274269. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274269>
139. EU Clinical Trials Register. A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes [Internet]. [citado 23 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005914-33
140. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* julho de 2023;22(4):730–7.
141. Leo-Hansen C, Faurholt-Jepsen D, Qvist T, Højte C, Nielsen BU, Bryrup T, et al. Lung function improvement on triple modulators: high-resolution, nationwide data from the Danish Cystic Fibrosis Cohort. *ERJ Open Res.* 9 de dezembro de 2024;10(6):00339–2024.
142. Henriksen EH, Sandvik RM, Olsen MF, Pressler T, Bryrup T, Leo-Hansen C, et al. Real-World Improvements of Lung Clearance Index and Ventilation Distribution Efficiency in Children With Cystic Fibrosis After Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Initiation. *Pediatr Pulmonol.* 2025;60(6):e71166.
143. Vega-Hernandez G, MacGregor G, Wilfin A, Adams F, Haugh C, Baxter CA, et al. LONGITUDE: An observational study of the long-term effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people aged ≥12 years with cystic fibrosis using data from the United Kingdom Cystic Fibrosis Registry - 2-year analysis. *J Cyst Fibros.* julho de 2025;24(4):716–23.
144. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharm Basel.* 2023;16(3).
145. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janeiro de 2023;22(1):17–30.
146. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janeiro de 2024;23(1):12–28.
147. Vertex. European Commission Approves KAFTRIO® in Combination With Ivacaftor for the Treatment of Children With Cystic Fibrosis Ages 2 Through 5 | Vertex Pharmaceuticals [Internet]. 2023 [citado 24 de maio de 2024]. Disponível em: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/european-commission-approves-kaftrior-combination-ivacaftor>
148. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med.* 1º de junho de 2009;103(6):793–9.
149. Davies JC, Cunningham S, Alton EFWF, Innes JA. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax.* 1º de fevereiro de 2008;63(2):96–7.
150. Petousi N, Talbot NP, Pavord I, Robbins PA. Measuring lung function in airways diseases: current and emerging techniques. *Thorax.* 1º de agosto de 2019;74(8):797–805.
151. Cystic Fibrosis Canada (CFC). THE CANADIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY 2022 ANNUAL DATA REPORT. 2022.
152. Woods JC, Wild JM, Wielpütz MO, Clancy JP, Hatabu H, Kauczor HU, et al. Current State of the Art MRI for the Longitudinal Assessment of Cystic Fibrosis. *J Magn Reson Imaging JMRI.* novembro de 2020;52(5):1306–20.
153. Fretzayas A, Douros K, Moustaki M, Loukou I. Applications of lung clearance index in monitoring children with cystic fibrosis. *World J Clin Pediatr.* 9 de abril de 2019;8(2):15–22.

154. Subbarao P, Milla C, Aurora P, Davies JC, Davis SD, Hall GL, et al. Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* junho de 2015;12(6):932–9.
155. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens H a. WM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax.* fevereiro de 2008;63(2):129–34.
156. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* setembro de 2019;18(5):721–7.
157. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax.* janeiro de 2014;69(1):39–45.
158. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early cf lung disease. *Respir Med.* 1º de dezembro de 2010;104(12):1834–42.
159. Cirilli N, Southern KW, Barben J, Vermeulen F, Munck A, Wilschanski M, et al. Standards of care guidance for sweat testing; phase two of the ECFS quality improvement programme. *J Cyst Fibros.* 1º de maio de 2022;21(3):434–41.
160. Sermet-Gaudelus I, Nguyen-Khoa T, Hatton A, Hayes K, Pranke I. Sweat Chloride Testing and Nasal Potential Difference (NPD) Are Primary Outcome Parameters in Treatment with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulators. *J Pers Med.* 27 de julho de 2021;11(8):729.
161. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias nos Sistema único ed Saúde (CONITEC). PORTARIA SECTICS-MS Nº 47 [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-no-47/view>
162. GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS EM FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO ELEXACAFATOR, TEZACAFATOR, IVACAFATOR (TRIKAFTA®/KAFTRIO®) [Internet]. 09/21. Disponível em: https://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/GBEFC_PTC_TRIKAFTA.pdf
163. Salomão LZ, Athanzio RA, Rached SZ, Lopes-Pacheco M, Camargo M. A real-life study of elexacafator-tezacafator-ivacafator therapy in people with cystic fibrosis in Brazil. *Pulmonology.* 30 de novembro de 2023;29(6):543–5.
164. Martins G da S, Rambo C, Spessatto G, Saab MM, João BHD, Fajardo AD, et al. Efficacy and safety of using Elexacafator/Tezacafator/Ivacafator in the treatment of children with cystic fibrosis: real-world evidence from Brazil. *J Pediatr (Rio J).* setembro de 2025;101(5):101420.
165. Castellani C, Mondejar-Lopez P, Van Goor F, Quon BS, Akghisi F, Fabrizzi B, et al. Elexacafator/Tezacafator/Ivacafator for Cystic Fibrosis and Rare CFTR Variants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;* 2025.
166. Athanzio RA, Campos SV, Carraro RM, Nascimento DZ, Svartman FM. REDUÇÃO DO NÚMERO DE TRANSPLANTES PULMONARES RELACIONADOS À FIBROSE CÍSTICA NO BRASIL APÓS INCORPORAÇÃO DOS MODULADORES DA CFTR [Internet]. 21º Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia; 2025 nov 12 [citado 16 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://congressosppt.com.br/evento/pneumo2025/trabalhosaprovados/naintegra/380>
167. Cohen RWF, Costa PFBMC. The importance of incorporating CFTR modulator therapy into the Brazilian public health system: one year of advances in cystic fibrosis care. [citado 16 de dezembro de 2025];51(6). Disponível em: <https://jornaldepneumologia.com.br/details/4176/pt-BR>
168. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Trikafta® (elexacafator/tezacafator/ivacafator): novo registro [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/trikafta-r-elexacafator-tezacafator-ivacafator-novo-registro>
169. Ministério da Saúde, Brasil. Ministério da Saúde incorpora novo medicamento para fibrose cística no SUS. [citado 22 de maio de 2025] [Internet]. 2023; Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/setembro/ministerio-da-saude-incorpora-novo-medicamento-para-fibrose-cistica-no-sus>
170. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. TRIKAFTA® (ELEXACAFATOR/TEZACAFATOR/IVACAFATOR + IVACAFATOR) granulados [Bula do profissional]. Anvisa; 2025.
171. Athanzio RA, Tanni SE, Ferreira J, Dalcin P de TR, Fuccio MB de, Esposito C, et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of the pulmonary symptoms of cystic fibrosis. *Off Doc Soc Bras Pneumol E Tisiol SBPT Braz Thorac Assoc.* 2023;
172. Ramsey ML, Galante GJ. Pancreas and pancreatitis: Exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatr Pulmonol.* setembro de 2024;59 Suppl 1:S44–52.

173. Merlo C, McGarry LJ, Thorat T, Nguyen C, DerSarkissian M, Muthukumar A, et al. Impact of age at ivacaftor initiation on pulmonary outcomes among people with cystic fibrosis. *Thorax*. 6 de maio de 2024;thorax-2023.
174. Dijk FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. dezembro de 2012;13(4):220–5.
175. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol* [Internet]. 21 de fevereiro de 2020 [citado 24 de maio de 2024];10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.01662/full>
176. Higgins M, Volkova N, Farietta T, Liu M, Wu R, Elbert A, et al. Long-term benefits of early initiation of ivacaftor (IVA) in people with cystic fibrosis (CF): interim results from an ongoing registry-based study. *Eur Respir J* [Internet]. 4 de setembro de 2022 [citado 19 de setembro de 2024];60(suppl 66). Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/60/suppl_66/813
177. Kim C, Higgins M, Liu L, Volkova N, Zolin A, Naehrlich L, et al. Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor initiation in children with cystic fibrosis aged 2 through 5 years on disease progression: Interim results from an ongoing registry-based study. *J Cyst Fibros*. 1º de maio de 2024;23(3):436–42.
178. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de outubro de 2016;355:i4919.
179. Saúde M da. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021.
180. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: sistema grade: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ms; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
181. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;372:n71.
182. Ramsey KA, Stanojevic S, Chavez L, Johnson N, Bowerman C, Hall GL, et al. Global Lung Function Initiative reference values for multiple breath washout indices. *Eur Respir J*. dezembro de 2024;64(6):2400524.
183. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de maio de 2017;195(9):1216–25.
184. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*. julho de 2013;68(7):643–51.
185. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med*. 10 de fevereiro de 2017;15(1):29.
186. Ooi CY, Sutherland R, Castellani C, Keenan K, Boland M, Reisman J, et al. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *BMC Pediatr*. 22 de outubro de 2019;19:369.
187. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, et al. Disrupted Intestinal Microbiota and Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis and Its Restoration with Lactobacillus GG: A Randomised Clinical Trial. *PLoS ONE*. 19 de fevereiro de 2014;9(2):e87796.
188. Tam RY, van Dorst JM, McKay I, Coffey M, Ooi CY. Intestinal Inflammation and Alterations in the Gut Microbiota in Cystic Fibrosis: A Review of the Current Evidence, Pathophysiology and Future Directions. *J Clin Med*. 27 de janeiro de 2022;11(3):649.
189. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E11A Guideline on pediatric extrapolation [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-5_en.pdf
190. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc*. agosto de 2023;20(8):1144–55.
191. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 844: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística [Internet]. Brasília: Conitec; 2023 ago. Report No.: 844. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf

192. Stephenson KG, Lingle AJ, Baumberger KA, Dellon EP, Esther CR, Meier EM, et al. Changes in fecal elastase-1 following initiation of CFTR modulator therapy in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1º de novembro de 2023;22(6):996–1001.
193. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. julho de 2021;9(7):721–32.
194. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. fevereiro de 2016;4(2):107–15.
195. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, et al. Ivacaftor in Infants Aged 4 to <12 Months with Cystic Fibrosis and a Gating Mutation. Results of a Two-Part Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de março de 2021;203(5):585–93.
196. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, 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 Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janeiro de 2021;20(1):68–77.
197. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, McNamara JJ, Owen CA, Tian S, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. setembro de 2021;9(9):977–88.
198. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. abril de 2019;7(4):325–35.
199. Pilewski JM, De Boeck K, Nick JA, Tian S, DeSouza C, Higgins M, et al. Long-Term Ivacaftor in People Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis with Ivacaftor-Responsive Mutations. *Pulm Ther*. dezembro de 2020;6(2):303–13.
200. Sawicki GS, Chilvers M, McNamara J, Naehrlich L, Saunders C, Sermet-Gaudelus I, et al. A Phase 3, open-label, 96-week trial to study the safety, tolerability, and efficacy of tezacaftor/ivacaftor in children ≥ 6 years of age homozygous for F508del or heterozygous for F508del and a residual function CFTR variant. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. julho de 2022;21(4):675–83.
201. Milla CE, 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de abril de 2017;195(7):912–20.
202. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. julho de 2017;5(7):557–67.
203. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de junho de 2013;187(11):1219–25.
204. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Nährlich L, Kopp M, et al. WS17.02 Long-term efficacy of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in children aged 2 through 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation (F/F): a phase 2, open-label extension study. *European Cystic Fibrosis Conference*. 2022.
205. Ollivier C, Mulugeta YL, Ruggieri L, Saint-Raymond A, Yao L. Paediatric extrapolation: A necessary paradigm shift. *Br J Clin Pharmacol*. abril de 2019;85(4):675–9.
206. Food and Drug Administration (FDA). E11A Pediatric Extrapolation [Internet]. FDA; 2024 [citado 19 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e11a-pediatric-extrapolation>
207. Extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citado 19 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-scientific-guideline>
208. 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.

209. Pedra G, Daly C, Pinto LA, Lopez A, Vega-Hernandez G, Rubin JL. MSR6 Modeling Survival of People with Cystic Fibrosis (PWCF) Aged ≥ 6 Years Heterozygous for the F508DEL Mutation with a Minimal Function Mutation (F/MF) in Brazil Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor and Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA). *Value Health*. 1º de julho de 2022;25(7):S518.
210. Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluation in healthcare. 2024.
211. HM Treasury UK. The Green Book: Appraisal and Evaluation in Central Government. 2022.
212. REBRATS. Consulta Pública nº 2 de 2025 - Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde [Internet]. 2025 [citado 16 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2025/Diretriz_de_Avaliacao_Economica_3a_ed_2025.pdf
213. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 15 de fevereiro de 2001;153(4):345–52.
214. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry annual data report, 1998. Bethesda, MD. 1999.
215. 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*. 1º de janeiro de 2020;19(1):68–79.
216. McGarry L, Lopez A, Chandler C, Pelligra C, Alkhateeb Z, Rubin J. 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. Em Orlando, Florida; 2020.
217. Santo AH, Silva-Filho LVRF da. Cystic fibrosis-related mortality trends in Brazil for the 1999-2017 period: a multiple-cause-of-death study. *J Bras Pneumol*. 24 de fevereiro de 2021;47:e20200166.
218. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) - Relatório anual de 2016.
219. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) - Relatório anual de 2019.
220. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 7 de junho de 2007;8:16.
221. Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *PharmacoEconomics*. agosto de 2013;31(8):663–75.
222. (IBGE) IB de G e E. Tábuas Completas de Mortalidade - 2022. 2023.
223. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *PharmacoEconomics*. 2007;25(1):3–6.
224. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
225. 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 Off J Eur Cyst Fibros Soc*. dezembro de 2014;13(6):674–80.
226. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. julho de 2015;3(7):524–33.
227. Sawicki GS, McKone EF, Millar SJ, Pasta DJ, Konstan MW, Lubarsky B, et al. Patients with Cystic Fibrosis and a G551D or Homozygous F508del Mutation: Similar Lung Function Decline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de junho de 2017;195(12):1673–6.
228. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 17 de maio de 2003;361(9370):1671–6.
229. 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 Off J Eur Cyst Fibros Soc*. setembro de 2019;18(5):708–13.

230. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. abril de 2007;62(4):360–7.
231. 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 Technol Assess Winch Engl*. março de 2014;18(18):1–106.
232. 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.
233. Vertex. Study 106 indirect treatment comparison in F/F patients aged 6-11 years. 2021.
234. Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF, Moss R, Lubarsky B. 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.
235. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 1º de agosto de 2007;151(2):134-139.e1.
236. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1º de setembro de 2012;11(5):405–11.
237. Harun SN, 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*. setembro de 2016;20:55–66.
238. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry - PubMed [Internet]. [citado 13 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31253541/>
239. Polineni D. Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in People With Cystic Fibrosis (CF) and At Least One F508del Allele: An Open-Label, 192-Week Extension Study. Abstract apresentado em: 46th European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Conference; 2023 jun 7; Vienna, Austria.
240. Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. julho de 2023;208(1):68–78.
241. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 7 de novembro de 2019;381(19):1809–19.
242. Adler AI, Shine BSF, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care*. setembro de 2008;31(9):1789–94.
243. Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, O'Callaghan L, Sawicki GS, Wagener JS. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ*. setembro de 2016;19(9):845–51.
244. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 3 de novembro de 2011;365(18):1663–72.
245. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística [Internet]. Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/f/fibrose-cistica/view>
246. Ministério da Saúde. Portaria de consolidação GM/MS nº 04, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html
247. Ministério da Saúde. Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017 [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/decreto/d9175.htm
248. Ministério da Saúde. Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997 [Internet]. Seç. V, 9434 2009. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
249. Trust Cystic Fibrosis. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2019. 2020.

250. Khush K. K, Cherikh W. S, Chambers D. C, Harhay M. O, Hayes D, Jr, Hsich E. 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.
251. 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.
252. Feng LB, Grosse SD, Green RF, Fink AK, Sawicki GS. Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations. *Health Aff Proj Hope*. maio de 2018;37(5):773–9.
253. Hassan M, Bonafede M, Limone B, Hodgkins P, Suthoff E, Sawicki GS. Reduction in pulmonary exacerbations (PEX) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. 2016.
254. REBRATS. Diretrizes metodológicas: qualidade de vida em análises econômicas. última versão disponibilizada para consulta pública. [Internet]. 2023. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
255. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes*. 21 de abril de 2016;14:63.
256. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Lin FJ, Castiglione B. Impact of Pulmonary Exacerbations On Eq-5d Measures In Patients With Cystic Fibrosis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. novembro de 2014;17(7):A535.
257. McGarry L, Lopez A, Booth J, Yuan J, Geiger JM, Lou Y, et al. PRS77 Application of the Cfq-R-8D to Estimate Utility Benefit of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in People with Cystic Fibrosis (CF). *Value Health*. 1º de dezembro de 2020;23:S731–2.
258. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 22775. 2023.
259. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. março de 2001;56(3):218–22.
260. Van Brunt K, Gwaltney C, Kaley D, Krupnick R, Phinney M, Bailey E, et al. 285: Impact of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor in people with cystic fibrosis and caregivers in the United States: A qualitative study. *J Cyst Fibros*. novembro de 2021;20:S137–8.
261. Thia LP, Thursfield R, Lee T, Legg J, Maitra A, Urquhart DS, et al. P118 Real-world impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on quality of life of children with cystic fibrosis aged 6–11 years and primary caregivers in the UK: MAGNIFY, a prospective, observational, non-interventional study. *J Cyst Fibros*. 1º de junho de 2023;22:S100.
262. Althammer A, Prückner S, Gehring GC, Lieftüchter V, Trentzsch H, Hoffmann F. Systemic review of age brackets in pediatric emergency medicine literature and the development of a universal age classification for pediatric emergency patients - the Munich Age Classification System (MACS). *BMC Emerg Med*. 25 de julho de 2023;23:77.
263. Rubin JL, Lopez A, Booth J, Gunther P, Jena AB. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *J Med Econ*. 2022;25(1):783–91.
264. McGarry LJ, Bhairwala Z, Lopez A, Chandler C, Pelligra CG, Rubin JL, et al. Calibration and validation of modeled 5-year survival predictions among people with cystic fibrosis treated with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using United States registry data. *PLOS ONE*. 12 de abril de 2023;18(4):e0283479.
265. Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol*. 1º de novembro de 2015;68(11):1336–45.
266. Courtney J m., Bradley J, Mccaughan J, O'connor T m., Shortt C, Bredin C p., et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(6):525–32.
267. Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, Adler FR. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep*. 20 de abril de 2020;10(1):6602.
268. Hulzebos EHJ, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JWR, Arets HGM, van der Ent CK, et al. Prediction of Mortality in Adolescents with Cystic Fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. novembro de 2014;46(11):2047.

269. Pearson I, Rothwell B, Olaye A, Knight C. Economic Modeling Considerations for Rare Diseases. *Value Health*. 1º de maio de 2018;21(5):515–24.
270. Schuller Y, Hollak CEM, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 30 de julho de 2015;10(1):92.
271. Grand TS, Ren S, Hall J, Åström DO, Regnier S, Thokala P. Issues, Challenges and Opportunities for Economic Evaluations of Orphan Drugs in Rare Diseases: An Umbrella Review. *PharmacoEconomics*. 1º de junho de 2024;42(6):619–31.
272. Faulkner E, Spinner DS, Ringo M, Carroll M. Are Global Health Systems Ready for Transformative Therapies? *Value Health*. 1º de junho de 2019;22(6):627–41.
273. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 860: Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano via intravenosa para o tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com dois anos ou mais de idade [Internet]. Brasília: Conitec; 2023 nov. Report No.: 860. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231226_relatorio_860_inibidorc1_intravenoso_crisis_aeh_pdf.pdf
274. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 803: Alfacalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade [Internet]. Brasília: Conitec; 2023 mar. Report No.: 803. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230522_relatorio_803_alfacalsidase_doenca_de_fabry-1.pdf
275. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 793: Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) [Internet]. Brasília: Conitec; 2022 dez. Report No.: 793. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_zolgensma_ame_tipo_i_793_2022.pdf
276. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 861: Acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade [Internet]. Brasília: Conitec; 2023 nov. Report No.: 861. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231226_relatorio_861_icatibanto_aeh.pdf
277. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise em impacto orçamentário. Ms; 2011. (A. Normas e Manuais Técnicos).
278. Projeções da População | IBGE [Internet]. [citado 8 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=9116>
279. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 8.817, de 21 de novembro de 2025 [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-8.817-de-21-de-novembro-de-2025-670500444>
280. Lyrio AO, da Silva MRR, Lopes ACF, Bonan LFS. QUANDO A DEMANDA SUPERA A EXPECTATIVA: ANÁLISE DE UTILIZAÇÃO DO PRIMEIRO ANO DO TRIKAFTA NO SUS. VI Congresso da REBRATS; 2025.
281. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis (DAENT). 2025 [citado 4 de dezembro de 2025]. Painel de Monitoramento de Nascidos Vivos. Disponível em: <https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/nascidos-vivos/>
282. Maciel LMZ, Magalhães PKR, Ciampo IRLD, Sousa MLB de, Fernandes MIM, Sawamura R, et al. The first five-year evaluation of cystic fibrosis neonatal screening program in São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2020;36(10):e00049719.
283. Goralski J, Daines C, Pittman J, Rayment J, Robinson P, Thursfield R, et al. 137 Long-term safety and efficacy of elhexacaptor-tezacaptor-ivacaftor in children aged 2 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 48-week results of an open-label extension study. *J Cyst Fibros*. outubro de 2023;22:S73.
284. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 595: Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio) [Internet]. Brasília: Conitec; 2021 maio. Report No.: 595. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_595_nusinersena_ame5q_2e3_p_26.pdf
285. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 449: Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [Internet]. Brasília: Conitec; 2019 abr. Report No.: 449. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_nusinersena_ame5q.pdf/view

286. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 710: Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III [Internet]. Brasília: Conitec; 2022 fev. Report No.: 710. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_710_risdiplam_ametipoieiii.pdf
287. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação nº 709: Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I [Internet]. Brasília: Conitec; 2022 fev. Report No.: 709. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_709_risdiplam_ametipoi.pdf
288. Salomão LZ, Athanazio RA, Rached SZ, Lopes-Pacheco M, Camargo M. A real-life study of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in people with cystic fibrosis in Brazil. *Pulmonology*. novembro de 2023;29(6):543–5.
289. McKay IR, Ooi CY. The Exocrine Pancreas in Cystic Fibrosis in the Era of CFTR Modulation: A Mini Review. *Front Pediatr*. 27 de junho de 2022;10:914790.

APÊNDICE I

Tabela 62. Estratégias de busca de evidências em bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via PubMed	<p>((("Child, Preschool"[MeSH Terms]) OR ("Preschool Child"[Text Word])) OR ("Children, Preschool"[Text Word]) OR ("Preschool Children"[Text Word]) AND (((("Cystic Fibrosis"[MeSH Major Topic]) OR ("Fibrosis, Cystic"[Text Word]) OR ("Mucoviscidosis"[Text Word]) OR ("Pulmonary Cystic Fibrosis"[Text Word]) OR ("Cystic Fibrosis, Pulmonary"[Text Word]) OR ("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508"[Text Word]) OR ("deltaF508-CFTR"[Text Word]) OR ("F508del"[Text Word]) OR ("deltaF508-CFTR protein"[Text Word])) AND (((("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination"[Supplementary Concept]) OR ("elexacaftor-ivacaftor- tezacaftor drug combination"[Text Word]) OR ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor"[Text Word]) OR ("elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor"[Text Word]) OR ("ELX/TEZ/IVA"[Text Word]) OR ("trikafta"[Text Word]) OR (((("elexacaftor"[Supplementary Concept]) OR ("VX-445"[Text Word]) OR ("VX445"[Text Word]) OR ("3-pyridinecarboxamide, N-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl)-2-((4S)-2,2,4-trimethyl-1-pyrrolidinyl)-"[Text Word]) AND ("tezacaftor"[Supplementary Concept]) OR ("VX-661"[Text Word])) AND (((("ivacaftor"[Supplementary Concept]) OR ("N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide"[Text Word]) OR ("N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide"[Text Word]) OR ("3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-"[Text Word]) OR ("VX-770"[Text Word]) OR ("Kalydeco"[Text Word]))))</p>	471
EMBASE	<p>#1 'preschool child'/exp OR 'preschool child' OR 'child, preschool':ti,ab,kw OR 'pre-school child':ti,ab,kw OR 'pre-school going children':ti,ab,kw OR 'pre-schooler':ti,ab,kw OR 'pre-schoolers':ti,ab,kw OR 'preschooler':ti,ab,kw</p> <p>#2 'cystic fibrosis'/exp OR 'fibrosis, cystic':ti,ab,kw OR 'mucoviscidosis':ti,ab,kw OR 'pulmonary cystic fibrosis':ti,ab,kw OR 'cystic fibrosis, pulmonary':ti,ab,kw OR 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta f508':ti,ab,kw OR 'deltaf508-CFTR':ti,ab,kw OR 'deltaf508-CFTR protein':ti,ab,kw OR 'f508del':ti,ab,kw</p> <p>#3 'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'/exp OR 'elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor' OR 'elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor' OR 'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor' OR 'ivacaftor plus elexacaftor plus tezacaftor' OR 'ivacaftor plus tezacaftor plus elexacaftor' OR 'ivacaftor/elexacaftor/tezacaftor' OR</p>	109

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	<p>'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor' OR 'kaftrio' OR 'tezacaftor plus elexacaftor plus ivacaftor' OR 'tezacaftor plus ivacaftor plus elexacaftor' OR 'tezacaftor/elexacaftor/ivacaftor' OR 'tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor' OR 'trikafta' OR 'trixacar' OR 'elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'</p> <p>#4 'ivacaftor'/exp OR 'kalydeco' OR 'n (2, 4 di tert butyl 5 hydroxyphenyl) 1, 4 dihydro 4 oxo 3 quinolinecarboxamide' OR 'n (2, 4 di tert butyl 5 hydroxyphenyl) 1, 4 dihydro 4 oxoquinoline 3 carboxamide' OR 'n (2, 4 di tert butyl 5 hydroxyphenyl) 4 oxo 1, 4 dihydroquinoline 3 carboxamide' OR 'n [2, 4 bis (1, 1 dimethylethyl) 5 hydroxyphenyl] 4 oxo 1, 4 dihydroquinoline 3 carboxamide' OR 'n [2, 4 bis (tert butyl) 5 hydroxyphenyl] 1, 4 dihydro 4 oxo 3 quinolinecarboxamide' OR 'n [2, 4 bis [1, 1 di (methyl) ethyl] 5 hydroxyphenyl] 1, 4 dihydro 4 oxo 3 quinolinecarboxamide' OR 'vrt 813077' OR 'vrt813077' OR 'vx 770' OR 'vx770' OR 'ivacaftor'</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p>	
The Cochrane Library	<p>#1 "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" 50224</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees 40198</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees 2338</p> <p>#4 "Fibrosis, Cystic" OR "Mucoviscidosis" OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary" OR "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508" OR "deltaF508-CFTR" OR "deltaF508-CFTR protein" OR "F508del" 533</p> <p>#5 #1 OR #2 50224</p> <p>#6 #3 OR #4 2724</p> <p>#7 "elexacaftor" OR "VX-445" OR "VX445" OR "3-pyridinecarboxamide, N-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl)-2-((4S)-2,2,4-trimethyl-1-pyrrolidinyl)-" 128</p> <p>#8 "ivacaftor" OR "N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-" OR "N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide" OR "VX-770" OR "Kalydeco" 567</p> <p>#9 "tezacaftor" OR "VX-661" 225</p> <p>#10 #7 AND #8 AND #9 117</p> <p>#11 "elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination" OR "elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor" OR "elexacaftor- ivacaftor-tezacaftor drug combination" OR "Trikafta" OR "elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor" OR "ELX/TEZ/IVA" 102</p> <p>#12 #11 OR #10 122</p> <p>#13 #12 AND #5 AND #6 5</p>	5

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
LILACS	((mh:("Child, Preschool")) OR (mh:("Preschool")) OR (mh:("Preschool")) OR ("Preschool Child") OR ("Children, Preschool") OR ("Preschool Children"))) AND (((mh:("Cystic Fibrosis")) OR (mh:("Cystic Fibrosis")) OR (mh:("Cystic Fibrosis")) OR ("Fibrosis, Cystic") OR ("Mucoviscidosis") OR ("Pulmonary Cystic Fibrosis") OR ("Cystic Fibrosis, Pulmonary")) OR (("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508") OR ("deltaF508-CFTR") OR ("F508del") OR ("deltaF508-CFTR protein")))) AND (((("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination") OR ("elexacaftor- ivacaftor- tezacaftor drug combination") OR ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor") OR ("elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor") OR ("ELX/TEZ/IVA") OR ("trikafta")) OR (((("elexacaftor") OR ("VX-445") OR ("VX445") OR ("3-pyridinecarboxamide, N-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropoxy)-1H-pyrazol-1-yl)-2-((4S)-2,2,4-trimethyl-1-pyrrolidinyl-")))) AND (((("tezacaftor") OR ("VX-661"))) AND (((("ivacaftor") OR ("VX-770") OR ("Kalydeco")))))	13

APÊNDICE II

Tabela 63. Estudos excluídos na fase de leitura do texto completo.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Aalbers et al., 2023	Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease	População
Bacalhau et al., 2023	Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis	População
Bass et al., 2023	Gastroesophageal reflux burden in youth with CF treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor	Desenho do estudo
Blardone et al., 2024	Perceived burden of respiratory physiotherapy in people with cystic fibrosis taking elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor combination: a 1-year observational study	População
Bode et al., 2023	Effects of CFTR-modulator triple therapy on sinonasal symptoms in children and adults with cystic fibrosis	População
Bower et al., 2023	Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study	População
Castellanos et al., 2023	Improvement in sinonasal quality-of-life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor	População
Chereau et al., 2024	P212 Impact of ELX/TEZ/IVA on rates of chronic and intermittent Pseudomonas aeruginosa infection within a Regional Children's Cystic Fibrosis Center	Tipo de publicação
De Vuyst et al., 2023	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment reduces airway inflammation in cystic fibrosis	População
De Vuyst et al., 2024	Medication utilization and lung function changes after initiation of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	População
Fajac et al., 2023	Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	População
Mahmood et al., 2021	Effect of CFTR modulators on nutritional status, growth, and pulmonary function in cystic fibrosis patients	Tipo de publicação
Martin et al., 2024	Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor increases airway nitric oxide in children with cystic fibrosis	População
Mielus et al., 2023	Impact of short-term CFTR modulators treatment on changes in nutritional and glucose status in cystic fibrosis paediatric patients with different glucose tolerance	Tipo de publicação
Schaupp et al., 2023	Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on sputum viscoelastic properties, airway infection and inflammation in patients with cystic fibrosis	População
Silva Filho et al., 2024	Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis	População
Streibel et al., 2023	Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis - a comprehensive	População

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
	assessment using lung clearance index, spirometry, and functional and structural lung MRI	
Wang et al., 2024	Sex differences in outcomes of people with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	População
Wucherpfennig et al., 2024	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor improves chronic rhinosinusitis detected by magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis on long-term therapy with lumacaftor/ivacaftor	População
Yousif Hamdan et al., 2023	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Modulators in Children and Adolescents with different CF Genotypes - Systematic Review and Meta-Analysis	População

APÊNDICE III - Parâmetros considerados para a análise de sensibilidade de custo-efetividade

Tabela 64. Parâmetros utilizados para a análise de sensibilidade determinística na análise de custo-efetividade.

Variável	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Alteração aguda no ppVEF1 - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	13,3	7,85	13,75
Alteração aguda no ppVEF1 - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	11	6,3	11,9
Alteração aguda no ppVEF1 - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	13,9	7,2	15,2
Alteração aguda no ppVEF1 - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	7,7	4,35	8,05
Alteração aguda no ppVEF1 - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	13,3	7,85	13,75
Alteração aguda no ppVEF1 - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	11	6,3	11,9
Alteração aguda no ppVEF1 - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	13,9	7,2	15,2
Alteração aguda no ppVEF1 - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	7,7	4,35	8,05
Alteração aguda no ppVEF1 - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	15,1	12,1	18
Alteração aguda no ppVEF1 - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	14,3	12,7	15,8
Alteração aguda no ppVEF1 - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	14,1	11,9	16,2
Alteração aguda no ppVEF1 - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	8,7	6,8	10,5
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0	0,000801	0,079199
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0	0,13	0,36
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0	0,06	0,4
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0	-0,0092	0,069199
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,042	0,000801	0,079199
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,23	0,13	0,36
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,26	0,06	0,4
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,035	-0,0092	0,069199
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,06	0,01	0,1
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,3	0,24	0,35
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,41	0,31	0,51
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,05	0,01	0,09

Variável	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Proporção de perda de função pulmonar antes dos 6 anos - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9	0,85	0,95
Proporção de perda de função pulmonar antes dos 6 anos - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9	0,85	0,95
Proporção de perda de função pulmonar antes dos 6 anos - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9	0,85	0,95
Proporção de perda de função pulmonar antes dos 6 anos - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9	0,85	0,95
Redução do declínio de ppVEF1- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9	0,85	0,95
Razão de taxas de exacerbações pulmonares- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31	0,158648	0,605745
Razão de taxas de exacerbações pulmonares- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31	0,158648	0,605745
Razão de taxas de exacerbações pulmonares- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31	0,158648	0,605745
Razão de taxas de exacerbações pulmonares- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31	0,158648	0,605745
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31	0,158648	0,605745
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31	0,158648	0,605745
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31	0,158648	0,605745
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31	0,158648	0,605745

Variável	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 1	-1,32	-1,056	-1,584
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 2	-1,32	-1,056	-1,584
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 3	-2,37	-1,896	-2,844
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 4	-2,52	-2,016	-3,024
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 5	-1,86	-1,488	-2,232
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 1	-1,32	-1,056	-1,584
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 2	-1,32	-1,056	-1,584
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 3	-2,37	-1,896	-2,844
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 4	-2,52	-2,016	-3,024
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 5	-1,86	-1,488	-2,232
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 1	-1,32	-1,056	-1,584
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 2	-1,32	-1,056	-1,584
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 3	-2,37	-1,896	-2,844
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 4	-2,52	-2,016	-3,024
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 5	-1,86	-1,488	-2,232
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 1	-0,8	-0,64	-0,96
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 2	-0,8	-0,64	-0,96
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 3	-0,57	-0,456	-0,684
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 4	-1,85	-1,48	-2,22
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 5	-1,06	-0,848	-1,272
Equação de exacerbação pulmonar- Parametro a - Grupo idade 1	8,5938	6,87504	10,31256
Equação de exacerbação pulmonar- Parametro a - Grupo idade 2	3,7885	3,0308	4,5462
Desconto agudo- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,029	0,0232	0,0348
Desconto agudo- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,029	0,0232	0,0348
Desconto agudo- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,029	0,0232	0,0348
Desconto agudo- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,029	0,0232	0,0348
Desconto agudo- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,033	0,0264	0,0396
Desconto agudo- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,036	0,0288	0,0432
Desconto agudo- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,033	0,0264	0,0396
Desconto agudo- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,033	0,0264	0,0396
Desconto agudo- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,049	0,0392	0,0588
Desconto agudo- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,022	0,0176	0,0264
Desconto agudo- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,025	0,02	0,03
Desconto agudo- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,049	0,0392	0,0588
Pós-Desconto agudo- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,031	0,0248	0,0372
Pós-Desconto agudo- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,031	0,0248	0,0372
Pós-Desconto agudo- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,031	0,0248	0,0372
Pós-Desconto agudo- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,031	0,0248	0,0372
Pós-Desconto agudo- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,011	0,0088	0,0132
Pós-Desconto agudo- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,011	0,0088	0,0132
Pós-Desconto agudo- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,011	0,0088	0,0132
Pós-Desconto agudo- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,011	0,0088	0,0132
Pós-Desconto agudo- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,034	0,0272	0,0408

Variável	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Pós-Desconto agudo- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,009	0,0072	0,0108
Pós-Desconto agudo- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,009	0,0072	0,0108
Pós-Desconto agudo- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,034	0,0272	0,0408
Critério para transplante pulmonar	30	20	40
Probabilidade de transplante	0,245	0,196	0,294
Probabilidade de morte - Ano 1 Pós transplante	0,142	0,1136	0,1704
Probabilidade de morte - Ano 2+ Pós transplante	0,054	0,0432	0,0648
Adesão no EC - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,995	0,8	1
Adesão no EC - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,995	0,8	1
Adesão no EC - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,995	0,8	1
Adesão no EC - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,995	0,8	1
Adesão no EC - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	1	0,8	1
Adesão no EC - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,994	0,8	1
Adesão no EC - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	1	0,8	1
Adesão no EC - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	1	0,8	1
Adesão no EC - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,994	0,8	1
Adesão no EC - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,988	0,8	1
Adesão no EC - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,997	0,8	1
Adesão no EC - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,994	0,8	1
Adesão pós EC- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,8	0,6	1
Adesão pós EC- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,8	0,6	1
Custo de monitoramento - Ano 1 - ELX/TEZ/IVA	68,24	54,592	81,888
Custo de monitoramento - Ano 2+ - ELX/TEZ/IVA	16,03	12,824	19,236
Custo de monitoramento - Internação - Doença leve- MCS	1407,39	1125,912	1688,868
Medical cost - Internação - Doença moderada- MCS	1563,767	1251,013	1876,52
Medical cost - Internação - Doença grave- MCS	1720,143	1376,115	2064,172
Medical cost - Ambulatorial - Doença leve- MCS	632,454	505,9632	758,9448
Custo médico - Ambulatorial - Doença moderada- MCS	702,7267	562,1813	843,272
Custo médico - Ambulatorial - Doença grave- MCS	772,9993	618,3995	927,5992
Custo médico - Farm - Doença leve- MCS	5488,55	4390,84	6586,26
Custo médico - Farm - Doença moderada- MCS	6098,389	4878,711	7318,067
Custo médico - Farm - Doença grave- MCS	6708,228	5366,582	8049,874
Custo médico - Outro - Doença leve- MCS	0	0	0
Custo médico - Outro - Doença moderada- MCS	0	0	0

Variável	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Custo médico - Outro - Doença grave- MCS	0	0	0
Custo médico - Internação - Doença leve- CFTRm	267,4041	213,9233	320,8849
Custo médico - Internação - Doença moderada- CFTRm	297,1157	237,6925	356,5388
Custo médico - Internação - Doença grave- CFTRm	326,8273	261,4618	392,1927
Custo médico - Ambulatorial - Doença leve- CFTRm	632,454	505,9632	758,9448
Custo médico - Ambulatorial - Doença moderada- CFTRm	702,7267	562,1813	843,272
Custo médico - Ambulatorial - Doença grave- CFTRm	772,9993	618,3995	927,5992
Custo médico - Farm - Doença leve- CFTRm	5175,251	4140,201	6210,301
Custo médico - Farm - Doença moderada- CFTRm	5750,279	4600,223	6900,334
Custo médico - Farm - Doença grave- CFTRm	6325,306	5060,245	7590,368
Custo médico - Outro - Doença leve- CFTRm	0	0	0
Custo médico - Outro - Doença moderada- CFTRm	0	0	0
Custo médico - Outro - Doença grave- CFTRm	0	0	0
Custo médico - PEx - Doença leve- MCS	2170,02	1736,016	2604,024
Custo médico - PEx - Doença moderada- MCS	2411,133	1928,907	2893,36
Custo médico - PEx - Doença grave- MCS	2652,247	2121,797	3182,696
Custo médico - PEx - Doença leve- CFTRm	2170,02	1736,016	2604,024
Custo médico - PEx - Doença moderada- CFTRm	2411,133	1928,907	2893,36
Custo médico - PEx - Doença grave- CFTRm	2652,247	2121,797	3182,696
Custo de evento adverso - Cefaleis	10	8	12
Custo de evento adverso - Infecção do trato respiratório superior	152,97	122,376	183,564
Custo de evento adverso - Dor abdominal	10	8	12
Custo de evento adverso - Diarreia	324,9	259,92	389,88
Custo de evento adverso - Rash	10	8	12
Custo de evento adverso - Aumento da alanina aminotransferase	139,42	111,536	167,304
Custo de evento adverso - Congestão nasal	10	8	12
Custo de evento adverso - Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea	139,42	111,536	167,304
Custo de evento adverso - Aumento da aspartato aminotransferase	139,42	111,536	167,304
Custo de evento adverso - Rhinorréia	10	8	12
Custo de evento adverso - Rinite	10	8	12
Custo de evento adverso - Influenza	582,42	465,936	698,904
Custo de evento adverso - Sinusite	152,97	122,376	183,564
Custo de evento adverso - Aumento da bilirrubina sanguínea	139,42	111,536	167,304
Custo do transplante	85690,66	68552,53	102828,8
Custo pós-transplante - Ano 1	24335,35	19468,28	29202,42
Custo pós-transplante - Ano 2	19475,99	15580,79	23371,19
Custo pós-transplante - Ano 3	19475,99	15580,79	23371,19
Custo pós-transplante - Ano 4-9	19475,99	15580,79	23371,19
Custo pós-transplante - Ano 10+	19475,99	15580,79	23371,19
Desutilidade da exacerbação pulmonar	-0,07	-0,084	-0,056
Duração da exacerbação pulmonar (dias)	30	24	36

Variável	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Incremento de utilidade específico do tratamento - ELX/TEZ/IVA	0,085	0,068	0,102
Incremento de utilidade para cuidadores - ELX/TEZ/IVA	0,0343	0,02744	0,04116
Utilidade - Pós transplante - Ano 1	0,81	0,648	0,972
Utilidade - Pós transplante - Ano 2	0,81	0,648	0,972
Utilidade - Pós transplante - Ano 3	0,81	0,648	0,972
Utilidade - Pós transplante - Ano 4+	0,81	0,648	0,972
Taxa de desconto - Custo	0,05	0,035	0,065
Taxa de desconto - Desfechos em saúde	0,05	0,035	0,065
Prevalência de diabetes - Idade Grupo 1	0,0404	0,03232	0,04848
Prevalência de diabetes - Idade Grupo 2	0,0404	0,03232	0,04848
Prevalência de diabetes - Idade Grupo 3	0,0404	0,03232	0,04848
Prevalência de diabetes - Idade Grupo 4	0,0404	0,03232	0,04848
Prevalência de diabetes - Idade Grupo 5	0,0404	0,03232	0,04848
Incidência de diabetes - Masculino - Idade Grupo 1	0,008	0,0064	0,0096
Incidência de diabetes - Masculino - Idade Grupo 2	0,039	0,0312	0,0468
Incidência de diabetes - Masculino - Idade Grupo 3	0,049	0,0392	0,0588
Incidência de diabetes - Masculino - Idade Grupo 4	0,065	0,052	0,078
Incidência de diabetes - Masculino - Idade Grupo 5	0,051	0,0408	0,0612
Incidência de diabetes - Feminino - Idade Grupo 1	0,016	0,0128	0,0192
Incidência de diabetes - Feminino - Idade Grupo 2	0,06	0,048	0,072
Incidência de diabetes - Feminino - Idade Grupo 3	0,071	0,0568	0,0852
Incidência de diabetes - Feminino - Idade Grupo 4	0,072	0,0576	0,0864
Incidência de diabetes - Feminino - Idade Grupo 5	0,029	0,0232	0,0348
Coeficiente Liou CPH - Idade	0,011	0,001396	0,020604
Coeficiente Liou CPH - ppVEF1	-0,042	-0,0469	-0,0371
Coeficiente Liou CPH - Sexo	0,15	0,004963	0,295037
Coeficiente Liou CPH - Escore-z peso por idade	-0,28	-0,36036	-0,19964
Coeficiente Liou CPH - Suficiência pancreática	-0,14	-0,59079	0,310792
Coeficiente Liou CPH - Diabetes mellitus	0,44	0,247924	0,632076
Coeficiente Liou CPH - S. aureus	-0,25	-0,4264	-0,0736
Coeficiente Liou CPH - B. cepacia	1,41	1,037607	1,782393
Coeficiente Liou CPH - PEx anual prévia	0,35	0,302961	0,397039
Coeficiente Liou CPH - PEx x B. cepacia	-0,28	-0,3976	-0,1624

Tabela 65. Parâmetros utilizados para a análise de sensibilidade determinística na análise de custo-efetividade.

Variável	Caso base
Alteração aguda no ppVEF1 - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	13,3
Alteração aguda no ppVEF1 - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	11
Alteração aguda no ppVEF1 - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	13,9
Alteração aguda no ppVEF1 - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	7,7
Alteração aguda no ppVEF1 - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	13,3
Alteração aguda no ppVEF1 - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	11

Variável	Caso base
Alteração aguda no ppVEF1 - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	13,9
Alteração aguda no ppVEF1 - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	7,7
Alteração aguda no ppVEF1 - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	15,1
Alteração aguda no ppVEF1 - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	14,3
Alteração aguda no ppVEF1 - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	14,1
Alteração aguda no ppVEF1 - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	8,7
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,042
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,23
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,26
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,035
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,06
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,3
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,41
Alteração aguda no escore-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,05
Proporção de perda de função pulmonar antes dos 6 anos - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9
Proporção de perda de função pulmonar antes dos 6 anos - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9
Proporção de perda de função pulmonar antes dos 6 anos - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9
Proporção de perda de função pulmonar antes dos 6 anos - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9
Redução do declínio de ppVEF1- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9
Razão de taxas de exacerbações pulmonares- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31
Razão de taxas de exacerbações pulmonares- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31
Razão de taxas de exacerbações pulmonares- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31
Razão de taxas de exacerbações pulmonares- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo- F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo- F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo- F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31

Variável	Caso base
Razão de taxas de exacerbações pulmonares em longo prazo- F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,31
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 1	-1,32
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 2	-1,32
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 3	-2,37
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 4	-2,52
Declínio de ppVEF1- F/Gating - Grupo idade 5	-1,86
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 1	-1,32
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 2	-1,32
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 3	-2,37
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 4	-2,52
Declínio de ppVEF1- F/MF - Grupo idade 5	-1,86
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 1	-1,32
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 2	-1,32
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 3	-2,37
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 4	-2,52
Declínio de ppVEF1- F/F - Grupo idade 5	-1,86
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 1	-0,8
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 2	-0,8
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 3	-0,57
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 4	-1,85
Declínio de ppVEF1- F/RF - Grupo idade 5	-1,06
Equação de exacerbação pulmonar- Parametro a - Grupo idade 1	8,5938
Equação de exacerbação pulmonar- Parametro a - Grupo idade 2	3,7885
Critério para transplante pulmonar	30
Probabilidade de transplante	0,245
Probabilidade de morte - Ano 1 Post-transplante	0,142
Probabilidade de morte - Ano 2+ Post-transplante	0,054
Custo de monitoramento - Ano 1 - IVA	68,24
Custo de monitoramento - Ano 1 - ELX/TEZ/IVA	16,03
Custo de monitoramento - Ano 2+ - IVA	1407,390081
Custo de monitoramento - Ano 2+ - ELX/TEZ/IVA	1563,766757
Custo médico - Internação - doença leve - MCS	1720,143432
Custo médico - Internação - doença moderada - MCS	632,454
Custo médico - Internação - doença severa - MCS	702,7266667
Custo médico - Ambulatorial - doença leve - MCS	772,9993333
Custo médico - Ambulatorial - doença moderada - MCS	5488,550131
Custo médico - Ambulatorial - doença severa - MCS	6098,389034
Custo médico - Farm - doença leve - MCS	6708,227938
Custo médico - Farm - doença moderada - MCS	267,4041154
Custo médico - Farm - doença severa - MCS	297,1156838
Custo médico - Outros - doença leve - MCS	326,8272522
Custo médico - Outros - doença moderada - MCS	632,454
Custo médico - Outros - doença severa - MCS	702,7266667
Custo médico - Internação - doença leve - CFTRm	772,9993333

Variável	Caso base
Custo médico - Internação - doença moderada - CFTRm	5175,250722
Custo médico - Internação - doença severa - CFTRm	5750,278581
Custo médico - Ambulatorial - doença leve - CFTRm	6325,306439
Custo médico - Ambulatorial - doença moderada - CFTRm	2170,020101
Custo médico - Ambulatorial - doença severa - CFTRm	2411,133446
Custo médico - Farm - doença leve - CFTRm	2652,24679
Custo médico - Farm - doença moderada - CFTRm	2170,020101
Custo médico - Farm - doença severa - CFTRm	2411,133446
Custo médico - Outros - doença leve - CFTRm	2652,24679
Custo médico - Outros - doença moderada - CFTRm	10
Custo médico - Outros - doença severa - CFTRm	152,97
Custo médico - PEx - doença leve - MCS	10
Custo médico - PEx - doença moderada - MCS	324,9
Custo médico - PEx - doença severa - MCS	10
Custo médico - PEx - doença leve - CFTRm	139,42
Custo médico - PEx - doença moderada - CFTRm	10
Custo médico - PEx - doença severa - CFTRm	139,42
Custo de evento adverso - Cefaléia	139,42
Custo de evento adverso - Infecção do trato respiratório superior	10
Custo de evento adverso - Dor abdominal	10
Custo de evento adverso - Diarréia	582,42
Custo de evento adverso - Rash cutâneo	152,97
Custo de evento adverso - Aumento da alanina aminotransferase	139,42
Custo de evento adverso - Congestão nasal	85690,66
Custo de evento adverso - Blood creatine phosphokinase increased	24335,35
Custo de evento adverso - Aumento de aspartato aminotransferase	19475,99
Custo de evento adverso - Rinorreia	19475,99
Custo de evento adverso - Rinite	19475,99
Custo de evento adverso - Influenza	19475,99
Custo de evento adverso - Sinusite	0,74
Custo de evento adverso - Aumento da bilirrubina sanguínea	0,7
Custo do transplante	0,54
Custo pós-transplante - Ano 1	-0,07
Custo pós-transplante - Ano 2	30
Custo pós-transplante - Ano 3	0,085
Custo pós-transplante - Ano 4-9	0,81
Custo pós-transplante - Ano 10+	0,81
Estrato de utilidade - doença leve	0,81
Estrato de utilidade - doença moderada	0,81
Estrato de utilidade - doença severa	0,0404
Desutilidade por exacerbação pulmonar	0,0404
Duração da exacerbação pulmonar (dias)	0,0404
Incremento de utilidade específico do tratamento - ELX/TEZ/IVA	0,0404
Incremento de utilidade para cuidadores - ELX/TEZ/IVA	0,0404
Utilidade - Pós transplante - Ano 1	0,008

Variável	Caso base
Utilidade - Pós transplante - Ano 2	0,039
Utilidade - Pós transplante - Ano 3	0,049
Utilidade - Pós transplante - Ano 4+	0,065
Prevalência de diabetes - Idade grupo 1	0,051
Prevalência de diabetes - Idade grupo 2	0,016
Prevalência de diabetes - Idade grupo 3	0,06
Prevalência de diabetes - Idade grupo 4	0,071
Prevalência de diabetes - Idade grupo 5	0,072
Incidência de diabetes - masculino - Idade grupo 1	0,029