



## **ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR**

para o tratamento de pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos, com pelo menos uma variante não-F508del do gene *CFTR* que seja responsiva ao medicamento

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



## **ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR**

para o tratamento de pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos, com pelo menos uma variante não-F508del do gene *CFTR* que seja responsiva ao medicamento

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA 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

## SUMÁRIO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), em comprimidos

**Indicação:** Tratamento de pacientes com fibrose cística (FC), com seis anos de idade ou mais, com de pelo menos uma variante não-F508del responsiva a ELX/TEZ/IVA.

**Demandante:** Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

**Pergunta de pesquisa:** “O uso de ELX/TEZ/IVA é eficaz e seguro em pacientes com FC com idade igual ou superior a seis anos, com variantes não-F508del responsivas, em comparação ao melhor cuidado de suporte ou ivacaftor?”

**Resumo das evidências científicas:** A busca nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS foi realizada em 25 de novembro de 2025. Foram incluídos uma revisão sistemática, dois ensaios clínicos e cinco estudos observacionais. As evidências mostram que a combinação ELX/TEZ/IVA melhora significativamente a função pulmonar, com aumento absoluto médio de até 13% no volume expiratório forçado em um segundo previsto. Em um estudo, o uso dessa combinação reduziu em 80% o número de pacientes que seriam encaminhados para a lista de espera de transplante nos próximos 3 meses. A função da proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) também melhorou, com redução de até -45 mmol/L na concentração de cloro no suor. O tratamento reduziu a taxa de exacerbações pulmonares em até 55%. Quando comparado os grupos tratados vs. o placebo, estes resultados refletiram em um aumento de 19,5 pontos na qualidade de vida, significativamente superior à diferença mínima clinicamente importante (4 pontos). O perfil de segurança do medicamento foi consistente com o observado em outras populações, com eventos adversos predominantemente leves ou moderados. Em geral, os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés e boa qualidade metodológica.

**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 para pacientes com seis anos de idade ou mais e pelo menos uma variante não-F508del responsiva a ELX/TEZ/IVA. A estrutura do modelo é a mesma apresentada para avaliação dessa combinação em pacientes com pelo menos uma variante F508del, a qual foi considerada adequada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). O uso de ELX/TEZ/IVA resultou em ganho incremental não descontado de sobrevida mediana de 19,9 anos em comparação aos resultados ponderados de melhores cuidados de suporte e ivacaftor. A

sobrevida mediana com ELX/TEZ/IVA foi de 60,4 anos comparada com 33,3 anos para o comparador ponderado. O tratamento também proporcionou 5,4 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) incrementais descontados vs. comparador. O uso de ELX/TEZ/IVA reduziu em 96,8% a proporção de pacientes submetidos a transplante pulmonar e aumentou em 147% a proporção de anos de vida não descontados vividos com doença leve. A razão de custo-efetividade incremental, considerando desconto de 5% nos resultados de saúde e custos, foi de R\$ 610.443/AVAQ. Na incorporação das duas novas indicações (pacientes não-F508del e intervenção precoce em pacientes F508del), é oferecido desconto adicional de 1%, resultando em razão de custo-efetividade incremental de R\$ 603.661/AVAQ. Esses resultados estão alinhados com o estimado para pacientes com pelo menos uma variante F508del, com acesso à terapia tripla garantido pelo Ministério da Saúde, destacando o impacto transformador da combinação na progressão da doença em pacientes com variantes não-F508del responsivas e segundo o critério de fronteira da eficiência.

**Análise de impacto orçamentário:** Foi realizada análise para estimar o impacto da ampliação do acesso de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com variantes não-F508del responsivas. A população elegível foi estimada por demanda aferida com base nos dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) e pelo método epidemiológico. 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\$ 341 milhões a R\$ 320 milhões para a demanda aferida, e de R\$ 369 milhões a R\$ 346 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\$ 312 milhões e R\$ 333 milhões para a demanda aferida, e entre R\$ 338 milhões e R\$ 360 milhões 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 Avaliação de Tecnologias em Saúde:** *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)* *Haute Autorité de Santé (HAS)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* recomendaram a ampliação da indicação da combinação ELX/TEZ/IVA para pacientes com variantes não-F508del responsivas com base em dados clínicos ou *in vitro*.



**Considerações finais:** Independentemente do perfil genético, pacientes com FC apresentam maior risco de hospitalização, transplante pulmonar e mortalidade em comparação à população sem FC. A combinação ELX/TEZ/IVA é eficaz e segura para pacientes com pelo menos uma variante não-F508del responsiva, e a razão incremental de custo-efetividade é semelhante à da população já coberta. Ampliar o uso dessa combinação para pacientes com variantes não-F508del responsivas garante acesso equitativo à saúde para pessoas com FC no Brasil.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação das variantes no gene <i>CFTR</i> .....	23
Figura 2. Manifestações clínicas da fibrose cística .....	24
Figura 3. Cascata fisiopatológica da FC no pulmão .....	25
Figura 4. Distribuição dos indivíduos quanto à função pulmonar, por faixa etária .....	28
Figura 5. Distribuição dos indivíduos com FC no Brasil por faixa etária (n = 4.261) .....	31
Figura 6. Triagem neonatal e diagnóstico da FC .....	33
Figura 7. Correlação entre função da proteína CFTR e gravidade da doença .....	34
Figura 8. Mecanismo de ação dos moduladores da CFTR.....	37
Figura 9. Visão geral do protocolo para testar variantes individuais do <i>CFTR</i> quanto à responsividade aos moduladores da CFTR .....	41
Figura 10. Relação entre função da proteína CFTR e apresentação clínica da FC.....	41
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 .....	49
Figura 12. Função pulmonar de acordo com a idade em pacientes não tratados com moduladores da CFTR.....	52
Figura 13. Preço de lista e preços propostos de ELX/TEZ/IVA.....	57
Figura 14. Fluxograma Prisma .....	64
Figura 15. Alterações no ppVEF1 e cloro no suor para variantes da <i>CFTR</i> com pelo menos 10 indivíduos tratados com ELX/TEZ/IVA: N1303K (a-b) e G85E (c-d) .....	71
Figura 16. Resultados da função pulmonar do estudo VX21-445-124.....	78
Figura 17. CFTR function results from study VX21-445-124 .....	79
Figura 18. Desenho do ensaio clínico NCT03506061 .....	82
Figura 19. Fluxograma do ensaio clínico NCT03506061 .....	83
Figura 20. Pontos de eficácia comparados ao início, por paciente e ao longo do tempo do estudo NCT03506061 .....	85
Figura 21. Comparação da função pulmonar antes do tratamento com ELX/TEZ/IVA e durante ELX/TEZ/IVA conforme a resposta e ao uso de ivacaftor na linha base .....	91
Figura 22. Comparação da atividade da proteína CFTR antes do tratamento com ELX/TEZ/IVA e durante ELX/TEZ/IVA conforme a resposta e ao uso de ivacaftor na linha base .....	93
Figura 23. Fluxograma representado a seleção da população do estudo.....	96

Figura 24. Efeito médio e intervalo de confiança de 95% do ELX/TEZ/IVA sobre a função pulmonar em pacientes do Registro da Fundação de Fibrose Cística com variantes não-F508del responsivas ao medicamento.....	99
Figura 25. Desenho do estudo VX22-CFD-016 .....	101
Figura 26. Taxa de exacerbações pulmonares na linha de base e após tratamento com ELX/TEZ/IVA...	103
Figura 27. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado utilizando a ferramenta Rob 2.0..	110
Figura 28. Estrutura esquemática do modelo de microsimulação .....	127
Figura 29. Projeções de sobrevivência do caso base, assumindo uma distribuição de Gompertz – com base na população fornecida pelo REBRAFC .....	130
Figura 30. Curvas de sobrevivência modeladas por tratamento .....	161
Figura 31. Anos de vida residuais distribuídos por categorias de ppVEF1 para todos os tratamentos ...	162
Figura 32. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS – população ponderada .....	164
Figura 33. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA vs. MCS – população ponderada .....	165
Figura 34. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método de demanda aferida .....	183
Figura 35. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método epidemiológico .....	183
Figura 36. ELX/TEZ/IVA programa de desenvolvimento clínico .....	208

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. O poder preditivo do protocolo FRT foi validado por ensaios clínicos de fase 3 .....	42
Tabela 2. Recomendação de dose para pacientes acima de seis anos.....	56
Tabela 3. Pergunta estruturada no formato PICOS.....	58
Tabela 4. Principais características e resultados dos estudos incluídos .....	65
Tabela 5. Resumo dos resultados dos estudos incluídos por Lupas et al., 2024 (192) que avaliaram pacientes com variantes aprovadas pela Anvisa .....	72
Tabela 6. Resumo dos dados demográficos e características basais dos participantes no ensaio clínico randomizado VX21-445-124 .....	76
Tabela 7. Resultados de IMC e peso do estudo VX21-445-124.....	80
Tabela 8. Características clínicas e sociodemográficas do ensaio NCT03506061 .....	83
Tabela 9. Médias e diferenças do modelo de efeitos mistos dos desfechos no dia 28 do estudo NCT03506061 .....	86
Tabela 10. Eventos adversos ocorridos durante o acompanhamento no estudo NCT03506061 .....	87
Tabela 11. Características dos pacientes que iniciaram ELX/TEZ/IVA no programa francês de uso compassivo até março de 2024.....	88
Tabela 12. Resultados da função pulmonar de acordo com a responsividade ao tratamento, perfil genético e uso de ivacaftor .....	90
Tabela 13. Proporção de pacientes com redução na concentração de cloreto no suor $\geq 20$ mmol/L, de acordo com a aprovação da variante pela FDA no momento do estudo .....	92
Tabela 14. Características de 1693 pessoas com fibrose cística sem F508del e com pelo menos uma variante <i>CFTR</i> aprovada pela FDA, segundo prescrição de ELX/TEZ/IVA em 2019 (antes da ampliação da indicação pela FDA).....	96
Tabela 15. Características demográficas e clínicas na linha de base .....	101
Tabela 16. Mudança no ppVEF1 em pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA.....	102
Tabela 17. Mudança nos parâmetros de estado nutricional em pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA..	102
Tabela 18. Características basais de pacientes brasileiros tratados com ELX/TEZ/IVA.....	106
Tabela 19. Evolução clínica de pacientes brasileiros tratados com ELX/TEZ/IVA por 12 semanas .....	107
Tabela 20. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2 .....	109
Tabela 21. Risco de viés do estudo braço único NCT03506061 .....	112
Tabela 22. Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa .....	113
Tabela 23. Certeza da evidência dos ensaios clínicos de acordo com a ferramenta GRADE .....	116
Tabela 24. Certeza da evidência de estudos observacionais de acordo com a ferramenta GRADE .....	118

Tabela 25. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-efetividade .....	124
Tabela 26. Variáveis preditoras de sobrevida no modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001) (233) e respectivos coeficientes .....	131
Tabela 27. Dados do modelo para o aumento agudo no ppVEF1 em relação à linha de base durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos .....	135
Tabela 28. Dados do modelo por mudanças em ppVEF1 idade dependentes .....	136
Tabela 29. Redução de longo prazo na taxa de declínio de ppVEF1 para pacientes com fibrose cística não-F508del em tratamento com Modulador da CFTR .....	138
Tabela 30. Inputs do modelo para taxa de exacerbação pulmonar em moduladores de CFTR .....	140
Tabela 31. Entradas do modelo para aumento agudo no escore Z de peso para idade .....	140
Tabela 32. Incidência de diabetes relacionada a FC por pessoa-ano .....	141
Tabela 33. Taxa anual de descontinuação no tratamento da fibrose cística com ELX/TEZ/IVA .....	142
Tabela 34. Adesão ao ELX/TEZ/IVA aplicada durante o período agudo.....	143
Tabela 35. Taxa anual de eventos adversos por comparadores em pacientes que iniciam tratamento aos 6 anos de idade ou mais .....	146
Tabela 36. Preço proposto para ELX/TEZ/IVA.....	146
Tabela 37. Custo anual do tratamento com ELX/TEZ/IVA e ivacaftor .....	147
Tabela 38. Custo anual de monitorização de moduladores da CFTR .....	148
Tabela 39. Custos anuais de manejo da doença dos pacientes, de acordo com o grupo de tratamento	150
Tabela 40. Custo do evento de exacerbação pulmonar por faixa de ppVEF1 .....	150
Tabela 41. Custo do transplante pulmonar e acompanhamento de pacientes transplantados .....	151
Tabela 42. Custos por evento adverso .....	153
Tabela 43. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação de utilidade .....	155
Tabela 44. Resultados para ELX/TEZ/IVA vs. tratamento atual .....	163
Tabela 45. Análises de cenário para ELX/TEZ/IVA vs. comparador ponderado com a aplicação de descontos diferenciados .....	163
Tabela 46. Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS – população ponderada .....	164
Tabela 47. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário .....	169
Tabela 48. Pacientes com pelo menos uma variante não-F508del responsiva no REBRAFC .....	171
Tabela 49. Cálculo do fator de ajuste .....	172
Tabela 50. População total estimada de pacientes responsivos não-F508del com 6 anos ou mais (sem aplicação de <i>market share</i> ) de acordo com o método de demanda aferida .....	172
Tabela 51. População total estimada de pacientes responsivos não-F508del com 6 anos ou mais (sem aplicação de <i>market share</i> ) de acordo com a estimativa epidemiológica .....	173
Tabela 52. Taxa de utilização dos serviços de saúde estimada para cada ano do horizonte temporal ..	174

Tabela 53. Taxa de genotipagem de indivíduos com FC estimada para cada ano do horizonte temporal .....	174
Tabela 54. Cenário 1 de <i>market share</i> com a introdução de ELX/TEZ/IVA .....	175
Tabela 55. Cenário 2 de <i>market share</i> com a introdução de ELX/TEZ/IVA .....	175
Tabela 56. Cenário atual de <i>market share</i> sem a intrdução de ELX/TEZ/IVA.....	175
Tabela 57. Uso de recursos em saúde considerados na análise de impacto orçamentário .....	176
Tabela 58. Parâmetros considerados na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método de demanda aferida .....	177
Tabela 59. Parâmetros considerados na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método epidemiológico.....	177
Tabela 60. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA) .....	178
Tabela 61. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA) .....	179
Tabela 62. Estimativa populacional de pacientes por método de demanda aferida no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA) .....	179
Tabela 63. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA) .....	179
Tabela 64. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA) .....	179
Tabela 65. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA) .....	180
Tabela 66. Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida .....	180
Tabela 67. Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, considerando a população estimada pelo método epidemiológico .....	180
Tabela 68. Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida – desconto adicional de 1% .....	181
Tabela 69. Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, considerando a população estimada pelo método epidemiológico - desconto adicional de 1%.....	182
Tabela 70. 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 .....	182

Tabela 71. Impacto orçamentário incremental em cinco anos das tecnologias incorporadas ao SUS ..	184
Tabela 72. Estratégias de busca utilizadas por base de dados .....	209
Tabela 73. Estudos excluídos na etapa de leitura integral .....	210
Tabela 74. Parâmetros utilizados para a análise de sensibilidade determinística na análise de custo-efetividade .....	215
Tabela 75. Parâmetros usados na análise de sensibilidade probabilística na análise de custo-efetividade .....	218
Tabela 76. Variantes genéticas responsiva a ELX/TEZ/IVA segundo a Anvisa .....	222
Tabela 77. Resposta clínica ao ELX/TEZ/IVA em pacientes com a variante D1152H (estudos incluídos na revisão sistemática de Lupas et al., 2024) (192) .....	224
Tabela 78. Características dos 84 indivíduos com fibrose cística e doença pulmonar avançada no início do tratamento com ELX/TEZ/IVA incluídos no estudo de Burgel et al. (2023) (128) .....	225

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>AMSTAR-2</b>	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2</i>
<b>Anvisa</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>APAC</b>	Autorização para procedimentos de alta complexidade
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>ATS</b>	Avaliação de Tecnologias em Saúde
<b>AVAQ</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>CDA-AMC</b>	<i>Canada's Drug Agency</i>
<b>CFF</b>	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
<b>CFQ-R</b>	Questionário de Fibrose Cística Revisado
<b>CFQ-R-8D</b>	Questionário de Fibrose Cística Revisado - oito dimensões
<b>CFTR</b>	Gene (em itálico) ou proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística
<b>CFTRm</b>	Modulador da CFTR
<b>Conitec</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
<b>DataSUS</b>	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
<b>DRFC</b>	Diabetes relacionada a fibrose cística
<b>ECFS</b>	European Cystic Fibrosis Society
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>ELX/TEZ/IVA</b>	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
<b>EQ-5D</b>	<i>European Quality of Life - Five Dimension</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FC</b>	Fibrose cística
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FRT</b>	Cultura de células de tireoide de ratos Fisher (FRT, do inglês <i>Fischer rat thyroid</i> )
<b>G-BA</b>	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>GBEFC</b>	Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>

<b>IIQ</b>	Intervalo interquartil
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>IVA</b>	Ivacaftor
<b>LCI<sub>2,5</sub></b>	Índice de Depuração Pulmonar
<b>MCS</b>	Melhores cuidados de suporte
<b>mRNA</b>	RNA mensageiro / Ácido ribonucleico mensageiro
<b>NICE</b>	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i>
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
<b>PEx</b>	Exacerbações pulmonares
<b>PMVG</b>	Preço Máximo de Venda ao Governo
<b>ppVEF1</b>	Percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>RCEI</b>	Razão de custo-efetividade incremental
<b>REBRAFC</b>	<i>Registro Brasileiro de Fibrose Cística</i>
<b>RoB 2.0</b>	<i>Risk of Bias version 2.0</i>
<b>ROBINS-I</b>	Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions
<b>SIA</b>	Sistema de Informação Ambulatorial
<b>SIGTAP</b>	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
<b>SIH</b>	Sistema de Informação Hospitalar
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TEZ/IVA</b>	Tezacaftor/ivacaftor
<b>VEF1</b>	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

SUMÁRIO EXECUTIVO .....	3
LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE TABELAS .....	8
LISTA DE ABREVIATURAS .....	12
1 CONTEXTO .....	19
2 FIBROSE CÍSTICA.....	22
2.1 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA .....	22
2.2 CARGA DA DOENÇA.....	26
2.3 EPIDEMIOLOGIA .....	30
2.4 DIAGNÓSTICO.....	32
2.5 TRATAMENTO .....	34
2.5.1 TRATAMENTO DE CONTROLE DE SINTOMAS OU MELHORES CUIDADOS DE SUPORTE (MCS).....	36
2.5.2 MEDICAMENTOS MODIFICADORES DA DOENÇA – MODULADORES DA CFTR .....	36
2.5.2.1 VARIANTES NÃO-F508DEL .....	39
2.5.3 DIRETRIZES CLÍNICAS .....	43
2.5.3.1 PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) DA FIBROSE CÍSTICA (18).....	43
2.5.3.2 DIRETRIZES CANADENSES DE CONSENSO CLÍNICO PARA INÍCIO, MONITORAMENTO E DESCONTINUAÇÃO DE MODULADORES DA CFTR EM PACIENTES COM FC (17) .....	44
2.5.3.3 EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY (54) .....	45
2.5.4 MONITORAMENTO INDIVIDUAL DO TRATAMENTO .....	45
2.5.5 MONITORAMENTO PÓS-INCORPORAÇÃO .....	47
2.6 NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS.....	50
3 INFORMAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA .....	55
3.1 INFORMAÇÕES TÉCNICAS SOBRE ELX/TEZ/IVA (108).....	55
3.2 PREÇO PROPOSTO .....	57
4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	58
4.1 OBJETIVO .....	58
4.2 MÉTODOS .....	58
4.2.1 PERGUNTA DE PESQUISA.....	58
4.2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	60
4.2.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	60
4.2.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	60
4.2.3 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	60
4.2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	61

4.2.5 EXTRAÇÃO DE DADOS .....	61
4.2.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS .....	61
4.2.7 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA .....	62
4.3 RESULTADOS .....	62
4.3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	62
4.3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA: LUPAS ET AL. (2024) (192) .....	69
4.3.2.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES .....	69
4.3.2.2 RESULTADOS DE EFICÁCIA .....	70
4.3.3 ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO VX21-445-124 (138,139) .....	75
4.3.3.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES .....	75
4.3.3.2 RESULTADOS DE EFICÁCIA .....	77
4.3.3.3 RESULTADOS DE SEGURANÇA .....	80
4.3.4 ENSAIO CLÍNICO: NCT03506061 (195) .....	81
4.3.4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES .....	82
4.3.4.2 RESULTADOS DE EFICÁCIA .....	84
4.3.4.3 RESULTADOS DE SEGURANÇA .....	86
4.3.5 PROGRAMA DE USO COMPASSIVO FRANCÊS: BURGEL ET AL. (2023) (128)E (2024) (129) ...	87
4.3.5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES .....	88
4.3.5.2 RESULTADOS DE EFICÁCIA .....	89
4.3.5.3 RESULTADOS DE SEGURANÇA .....	94
4.3.6 ESTUDO OBSERVACIONAL: CROMWELL ET AL. (2024) (193) .....	95
4.3.6.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES .....	95
4.3.6.2 RESULTADOS DE EFETIVIDADE .....	98
4.3.7 ESTUDO OBSERVACIONAL VX22-CFD-016 (138) .....	100
4.3.7.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES .....	101
4.3.7.2 RESULTADOS DE EFICÁCIA .....	102
4.3.8 ESTUDO OBSERVACIONAL: FAINARDI ET AL. (2024) (212) .....	103
4.3.8.1 RESULTADOS DE EFETIVIDADE .....	104
4.3.8.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA .....	104
4.3.9 ESTUDO OBSERVACIONAL: HECHING ET AL. (2025) (220) .....	104
4.3.9.1 RESULTADOS DE EFETIVIDADE .....	104
4.3.9.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA .....	105
4.3.10 EVIDÊNCIA ADICIONAL: SÉRIE DE CASOS DE CANAN ET AL. (2024) (194) .....	105
4.3.10.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES .....	106
4.3.10.2 RESULTADOS DE EFETIVIDADE .....	106
4.3.10.3 RESULTADOS DE SEGURANÇA .....	108

4.3.11	QUALIDADE METODOLÓGICA E AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS .....	109
4.3.11.1	REVISÃO SISTEMÁTICA .....	109
4.3.11.2	ENSAIOS CLÍNICOS .....	110
4.3.11.3	ESTUDOS OBSERVACIONAIS .....	113
4.3.12	AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA .....	114
4.4	DISCUSSÃO DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA .....	120
5	ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE .....	124
5.1	OBJETIVO .....	125
5.2	MÉTODO .....	125
5.2.1	PERSPECTIVA .....	125
5.2.2	HORIZONTE TEMPORAL .....	125
5.2.3	COMPARADORES .....	126
5.2.4	TAXA DE DESCONTO E ANÁLISE DE CENÁRIOS .....	126
5.2.5	ESTRUTURA DO MODELO .....	126
5.2.6	DADOS DO MODELO .....	129
5.2.6.1	PREVALÊNCIA GENOTÍPICA .....	129
5.2.6.2	MORTALIDADE .....	129
5.2.6.3	DERIVAÇÃO DA FUNÇÃO DE SOBREVIDA PARA PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA	129
5.2.6.4	RELACIONANDO AS CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES À SOBREVIDA	131
5.2.6.5	ESTIMATIVA DA SOBREVIDA DA POPULAÇÃO .....	132
5.2.7	CARACTERÍSTICAS DE BASELINE .....	133
5.2.8	PROGRESSÃO DA DOENÇA E EFEITO DO TRATAMENTO .....	134
5.2.8.1	ATUALIZAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES .....	134
5.2.8.2	DESCONTINUAÇÃO E ADESÃO AO TRATAMENTO .....	142
5.2.8.2.1	TRANSPLANTE PULMONAR .....	144
5.2.8.3	EVENTOS ADVERSOS .....	145
5.2.9	USO DE RECURSOS E CUSTOS .....	146
5.2.9.1	CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO .....	146
5.2.9.2	CUSTO ANUAL DE MONITORAMENTO DE MODULADORES DA CFTR .....	147
5.2.9.3	CUSTO DE GERENCIAMENTO DA DOENÇA .....	148
5.2.9.4	CUSTOS DE TRANSPLANTE PULMONAR .....	151
5.2.9.5	CUSTOS DE EVENTOS ADVERSOS .....	152
5.2.10	MÉTODO DOS VALORES DE UTILIDADE .....	154
5.2.10.1	UTILIDADES POR REGRESSÃO .....	154
5.2.10.2	DESUTILIDADE DEVIDO À EXACERBAÇÃO PULMONAR .....	155
5.2.10.3	INCREMENTO DE UTILIDADE ESPECÍFICO DO TRATAMENTO .....	155

5.2.10.4	UTILIDADE APÓS TRANSPLANTE PULMONAR.....	157
5.2.10.5	UTILIDADE DOS CUIDADORES .....	157
5.3	ANÁLISE DE CENÁRIO .....	158
5.3.1	CENÁRIO 1: SEM DESCONTO PARA CUSTOS OU RESULTADOS EM SAÚDE .....	158
5.3.2	CENÁRIO 2: DESCONTO DIFERENCIAL (5,0% PARA CUSTOS E 1,5% PARA DESFECHOS EM SAÚDE) 159	
5.3.3	CENÁRIO 3: DESCONTO DIFERENCIAL (3,5% PARA CUSTOS E 1,5% PARA DESFECHOS EM SAÚDE) 159	
5.4	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	160
5.4.1	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA .....	160
5.4.2	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	160
5.5	RESULTADOS DO ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE .....	160
5.5.1	VALOR GLOBAL DE ELX/TEZ/IVA NA POPULAÇÃO ELEGÍVEL .....	160
5.5.1.1	SOBREVIDA.....	160
5.5.1.2	GRAVIDADE DA DOENÇA .....	161
5.5.1.3	RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL .....	162
5.5.2	RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.....	163
5.5.3	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA .....	165
5.6	DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE.....	165
6	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	169
6.1	OBJETIVO .....	170
6.2	MÉTODO .....	170
6.2.1	PERSPECTIVA .....	170
6.2.2	HORIZONTE TEMPORAL .....	170
6.2.3	COMPARADORES .....	170
6.2.4	TAXA DE DESCONTO .....	170
6.2.5	POPULAÇÃO ELEGÍVEL .....	170
6.2.6	MARKET SHARE E TAXA DE DESCONTINUAÇÃO.....	174
6.2.7	USO DE RECURSOS E CUSTOS .....	175
6.2.7.1	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE .....	177
6.3	RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	178
6.3.1	POPULAÇÃO E MARKET SHARE.....	178
6.3.2	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL.....	180
6.3.3	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	182
6.4	DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	183
7	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS .....	185



8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	187
	REFERÊNCIAS.....	191
	APÊNDICE I.....	208
	APÊNDICE II.....	209
	APÊNDICE III.....	210
	APÊNDICE IV.....	215
	ANEXO I.....	222
	ANEXO II.....	224
	ANEXO III.....	225

## 1 CONTEXTO

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, levando a danos estruturais em diversos órgãos, especialmente pulmões e pâncreas (2). Esses danos progridem ao longo da vida e tornam-se irreversíveis, resultando em insuficiência pulmonar, complicações frequentes e morte precoce (3,4).

Independente do perfil genético, pacientes com FC apresentam maior risco de hospitalizações, transplante pulmonar e mortalidade quando comparados à população sem FC. Os moduladores da CFTR representam a única classe terapêutica que atua na causa subjacente da doença. Após o início do tratamento com a terapia tripla elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), os pacientes apresentam rápida melhora da função pulmonar, que se mantém ao longo do tempo (5). Além disso, há redução significativa na ocorrência de hospitalizações, uso de antibióticos intravenoso e transplantes pulmonares (6).

As alterações na estrutura e funcionamento dos órgãos, especialmente pulmões e pâncreas, começam na vida intrauterina e progridem, com declínio cumulativo da saúde ao longo do tempo, complicações frequentes e morte precoce (3,4). A principal causa de complicações e mortalidade em pacientes com FC é a perda da função pulmonar, que se acentua na adolescência e na vida adulta (3). Sem tratamento com moduladores da CFTR, cerca de 50% dos pacientes com FC terão indicação para transplante pulmonar ao longo da vida (7).

É importante destacar que o transplante pulmonar reflete a ausência de opções terapêuticas para esses pacientes e não cura a doença, pois todas as manifestações extrapulmonares persistem após o procedimento. Além disso, o tratamento imunossupressor necessário após o transplante aumenta o risco de infecções e câncer

(8). As complicações são frequentes, com incidência de rejeição entre 20% e 30% (9,10). Segundo relatório de 2021 do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), 12% dos óbitos no ano foram decorrentes de complicações do transplante pulmonar (11).

Devido aos sintomas e ao tratamento intenso, a carga da FC é significativa, impactando múltiplos aspectos da qualidade de vida de pacientes e cuidadores. A maioria (89%) dos pacientes com FC relatam conviver com os sintomas da doença. Há relatos frequentes de sintomas depressivos, distúrbios do sono, absenteísmo, isolamento social e dificuldades econômicas (12–15).

No Brasil, segundo relatório recente do REBRAFC, estima-se que existam 4.261 indivíduos com FC em acompanhamento ativo nos últimos 3 anos (11). Quase 90% dos indivíduos realizaram teste genético e, destes, aproximadamente 30% apresentam variantes não-F508del (16). O tratamento recomendado em diretrizes nacionais e internacionais prevê o uso precoce de moduladores da CFTR por pacientes com variantes responsivas ao medicamento, sejam F508del ou não-F508del (17).

O tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes a partir de seis anos inclui dois moduladores da CFTR: ivacaftor e ELX/TEZ/IVA. Ivacaftor é recomendado para pacientes com nove variantes do tipo *gating* e ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del no gene *CFTR*. Evidências robustas, clínicas e do mundo real, demonstram que ELX/TEZ/IVA representa o tratamento mais transformador disponível para FC até o momento no país (18,19).

Países com sistemas públicos e universais de saúde, como Austrália e Canadá, ampliaram a recomendação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com variantes não-F508del, logo após a aprovação regulatória. Como demonstração da urgência em tratar esses pacientes, um Programa de Uso Compassivo financiado pelo Ministério da Saúde foi implementado precocemente na França. Os resultados desse programa foram utilizados pela *European Medicines Agency* para aprovação regulatória e para a recomendação favorável de incorporação para toda população elegível pela indicação aprovada na França. Essa ampliação do acesso reconhece que, independentemente da

variante, pacientes com FC apresentam carga relevante da doença e garante cuidado equitativo e a isonomia para todos os pacientes elegíveis ao modulador, independentemente do perfil genético (20).

Em março de 2025, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a extensão da indicação dos comprimidos de ELX/TEZ/IVA para 271 variantes não-F508del responsivas. As evidências, para pacientes a partir de seis anos, mostram que o medicamento proporciona melhora rápida e sustentada da função pulmonar e da função da proteína CFTR; redução na incidência de exacerbações pulmonares; e melhora da qualidade de vida, com bom perfil de segurança e tolerabilidade (21–49). Nesse contexto, ampliar a incorporação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com variantes não-F508del a partir dos seis anos permite oferecer os mesmos benefícios já disponíveis para pacientes com pelo menos uma variante F508del, garantindo acesso ao medicamento pelo SUS (50).

## 2 FIBROSE CÍSTICA

### 2.1 Características da doença

#### PONTOS CHAVE

- A FC é uma doença genética multissistêmica rara, letal, progressiva e incurável, causada por uma variante no gene *CFTR* (1);
- Diferentes variantes causam 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 (7,18,51,52).
- Independentemente do perfil genético, pacientes com FC apresentam risco de hospitalização, transplante pulmonar e morte precoce (53) .

A FC é uma doença genética rara, letal, multissistêmica, progressiva e incurável, causada por mutações no gene *CFTR* (1). Esse gene é responsável por codificar uma proteína que regula o transporte de íons e água nas células epiteliais. Quando essa proteína está defeituosa ou ausente, sua função é comprometida, levando à produção de secreções até 30 a 60 vezes mais espessas que o normal. Esse muco anormalmente viscoso acumula-se em vários órgãos, causando obstrução, inflamação e danos estruturais, especialmente nos pulmões e no pâncreas (2).

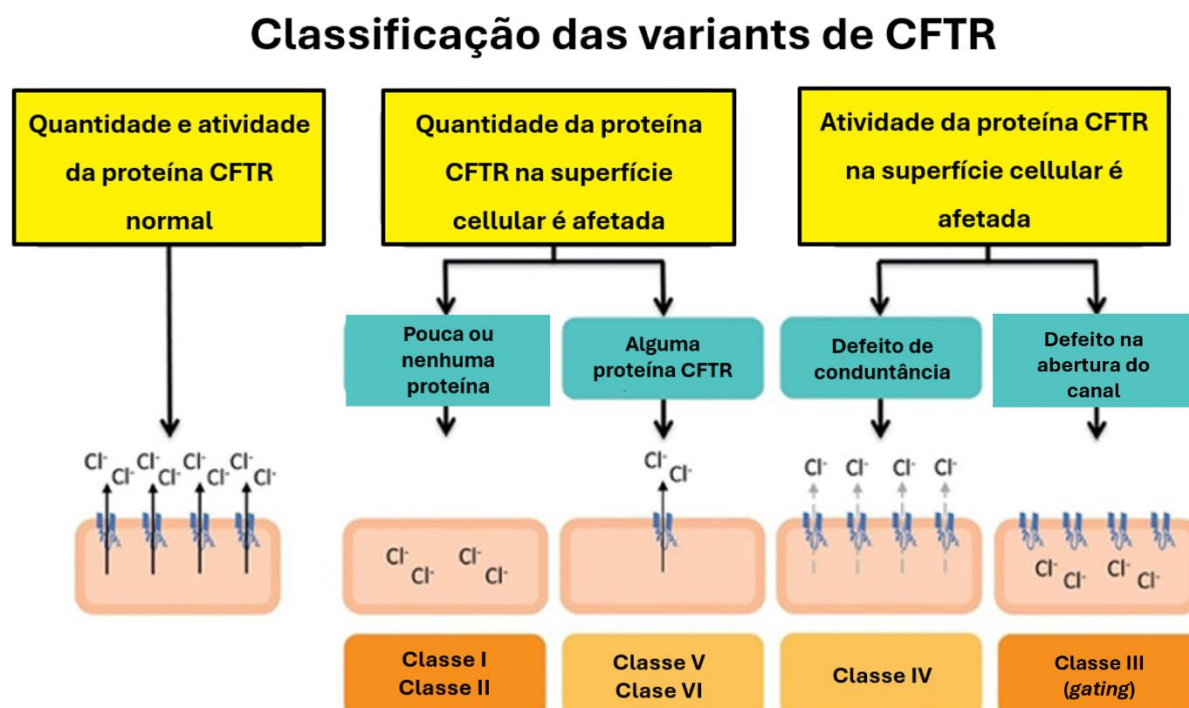
Nos pulmões, o acúmulo de secreções favorece infecções respiratórias crônicas e inflamação, resultando na deterioração gradual da função pulmonar. No pâncreas, a obstrução dos ductos interfere na liberação de enzimas digestivas, prejudicando a absorção de nutrientes e contribuindo para desnutrição e complicações metabólicas. Com o tempo, os danos tornam-se irreversíveis e podem levar à insuficiência pulmonar e pancreática (7,18,51,52).

Mais de 2.000 variantes do gene *CFTR* são reconhecidas, e mais de 300 foram identificadas no Brasil (11). Essas variantes são classificadas conforme o tipo de

alteração na proteína CFTR. As variantes das Classes I e II resultam em função mínima ou ausente da CFTR e estão frequentemente associadas a maior concentração de cloro no suor, doença pulmonar grave e insuficiência pancreática. As Classes III a VI apresentam alguma função residual da proteína e podem estar associadas a doença menos grave (**Figura 1**) (1).

Indivíduos com FC possuem dois alelos mutantes do gene *CFTR*, um herdado de cada progenitor (51,54). No Brasil, 70,4% das pessoas com FC carregam pelo menos uma variante F508del, pertencente à Classe II. Os demais perfis genéticos são individualmente raros, muito deles ocorrendo em menos de cinco pacientes no país (11). Independentemente do perfil genético, pacientes com FC apresentam maior risco de hospitalizações, transplante pulmonar e morte precoce em comparação à população sem a doença (31).

**Figura 1.** Classificação das variantes no gene *CFTR*



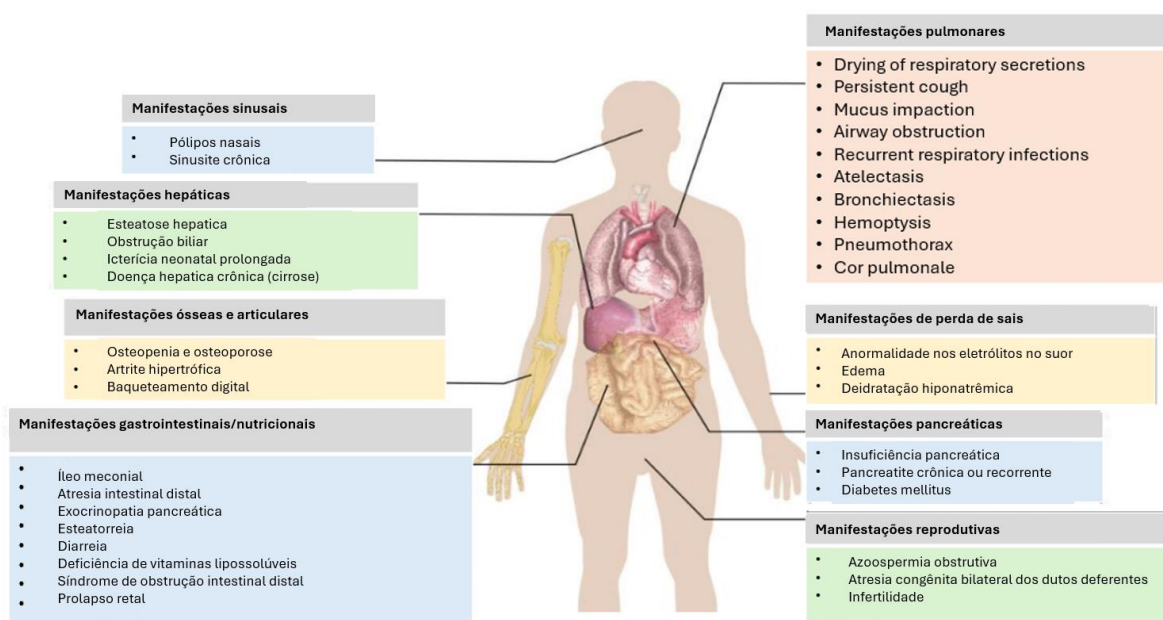
CFTR: Regulador da condutância transmembrana da fibrose cística.

Adaptado de Southern et al. (2016) (54).

Uma sétima classe foi recentemente definida, com variantes que levam à ausência de produção de RNA mensageiro e à ausência de CFTR funcional, por exemplo, a variante 17171-1G>A (55).

As alterações causadas pela FC na estrutura e funcionamento dos órgãos começam na vida intrauterina e pioram durante a infância, com declínio cumulativo da saúde ao longo do tempo, complicações frequentes e morte precoce (3,4). A **Figura 2** mostra as manifestações clínicas mais comuns. O sintoma respiratório mais frequente é a tosse persistente, que se torna mais produtiva com a progressão da doença, associada à doença pulmonar crônica e supurativa. Entre os sintomas pancreáticos mais comuns estão esteatorreia, diarreia, dor abdominal, deficiências vitamínicas e dificuldade para ganhar peso (18).

**Figura 2.** Manifestações clínicas da fibrose cística

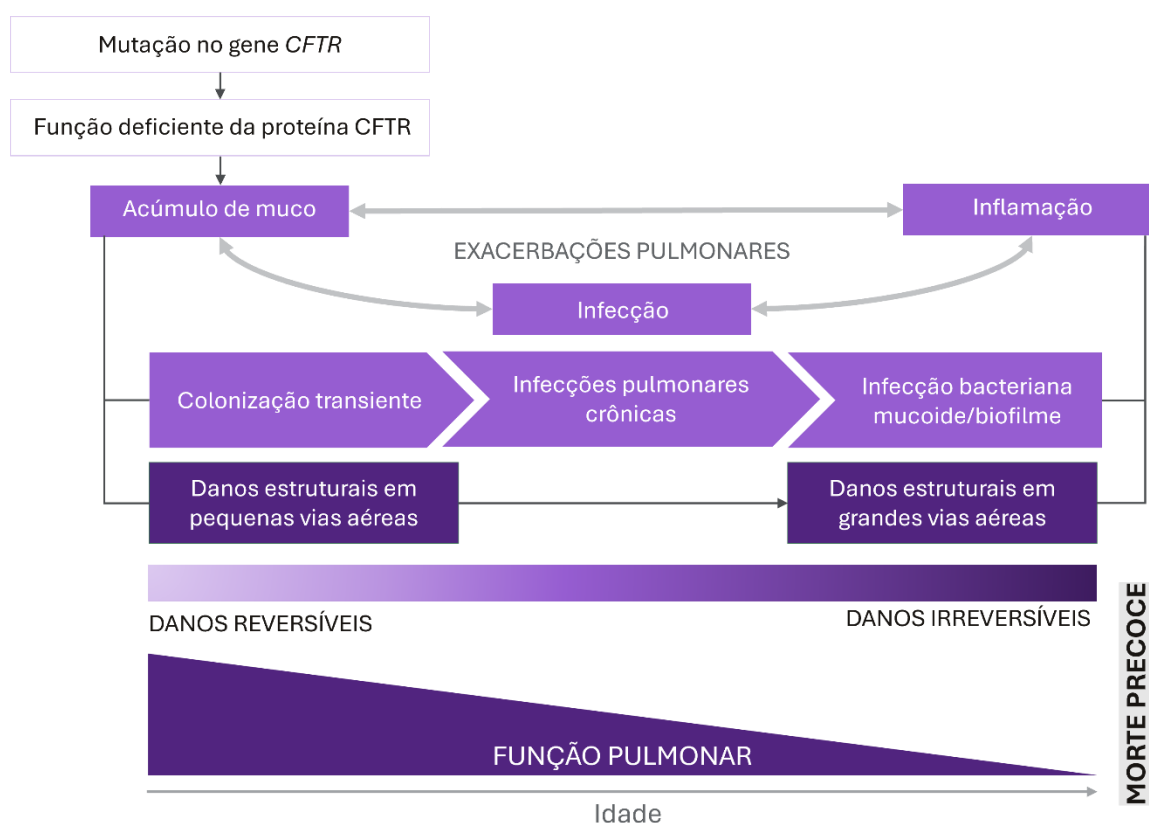


Fonte: Adaptado de Brasil, 2024 (18).

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, piorando sua função (2,18,51,56). Na idade adulta, 60% dos pacientes com doença grave apresentam desnutrição, e 50% desenvolvem diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) (57). A intervenção precoce com moduladores da CFTR, iniciando já aos cinco anos de idade, pode melhorar a função dos órgãos e até reverter a insuficiência pancreática (56,58,59).

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, levando à inflamação e infecção crônicas (60–62). A inflamação também promove a secreção de muco, que permanece retido, predispondo a mais inflamação e infecção (62,63). Esse ciclo de “acúmulo de muco-inflamação-infecção” inicialmente causa danos às pequenas vias aéreas, evoluindo para danos estruturais irreversíveis, como bronquiectasias que são dilatações irreversíveis dos brônquios de grande calibre (**Figura 3**) (61,63–65).

**Figura 3.** Cascata fisiopatológica da FC no pulmão



FC: Fibrose Cística; CFTR: Regulador da condutância transmembrana da fibrose cística

Fonte: Elaborado a partir de Proesmans et al. (2008) (60), Ratjen et al. (2008) (66), Somayaji et al. (2017) (61) and Starner et al. (2005) (67).

Na FC, o espaço endobrônquico é frequentemente infectado desde a infância por patógenos bacterianos como *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. Com o avanço da idade, *Pseudomonas aeruginosa* torna-se o patógeno mais comum, inicialmente de forma transitória, evoluindo para infecção crônica ao longo do tempo (**Figura 3**) (68). Essas infecções estão associadas à resposta inflamatória neutrofílica e

obstrução mucopurulenta persistente, sendo os principais fatores que contribuem para o início e progressão dos danos estruturais pulmonares (68–73).

Exacerbações pulmonares são períodos de piora da condição respiratória, incluindo aumento agudo dos sinais e sintomas de infecção pulmonar, juntamente com piora da função pulmonar (**Figura 3**) (74). A frequência das exacerbações aumenta com a progressão da doença (75,76) e está correlacionada ao declínio progressivo da função pulmonar ao longo dos anos (62). A perda de função geralmente se acentua na adolescência e início da vida adulta, podendo ocorrer antes (77), sendo o principal preditor de sobrevida na FC (78) Pacientes com insuficiência pulmonar podem ter indicação de transplante pulmonar, procedimento altamente complexo que requer uso de imunossupressores pelo resto da vida (7,8).

Os moduladores da CFTR atuam na causa subjacente da FC, melhorando a função do canal iônico e interrompendo o ciclo “acúmulo de muco-inflamação-infecção”. Como a patogenia da doença é consistente entre genótipos, o tratamento com moduladores da CFTR tem potencial para modificar o curso da doença em pacientes elegíveis, independentemente do perfil genético, com melhora da função pulmonar e da qualidade de vida (79).

## 2.2 Carga da doença

### PONTOS CHAVE

- A Fibrose Cística (FC) leva a maior utilização de recursos de saúde, principalmente por causas respiratórias (80):
  - >60% dos adultos apresentam obstrução respiratória moderada a grave (11);
  - 50% dos adultos têm pelo menos uma exacerbação por ano; 10% têm mais de 5 por ano (11);
  - 80% das hospitalizações são por manifestações pulmonares (11);
  - 78% das mortes em FC são por causas respiratórias e 12% por complicações do transplante pulmonar (11).
- O transplante pulmonar não cura a FC e reflete a falta de opções para tratar a doença:

### PONTOS CHAVE

- 50% dos pacientes terão indicação para transplante pulmonar ao longo da vida (7);
- 9 em cada 10 pessoas que precisam de transplante pulmonar não conseguem realizá-lo (9);
- 2 em cada 10 pessoas morrem na lista de espera por transplante pulmonar (9);
- 20 a 30% dos pacientes transplantados sofrem rejeição (9,10).
- As manifestações da FC reduzem a qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores (12–14);
- A idade média de morte dos pacientes brasileiros é de apenas 21,5 anos (11).

A perda progressiva da função pulmonar é a principal causa de complicações e mortalidade precoce em pacientes com FC (3). Um estudo utilizando as bases do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS) identificou aumento de 8% no número de pessoas com FC entre 2015 e 2019. Aproximadamente 49% dessa população era composta por pacientes com até 12 anos. Como resultado, o número de hospitalizações aumentou 12% no mesmo período (80).

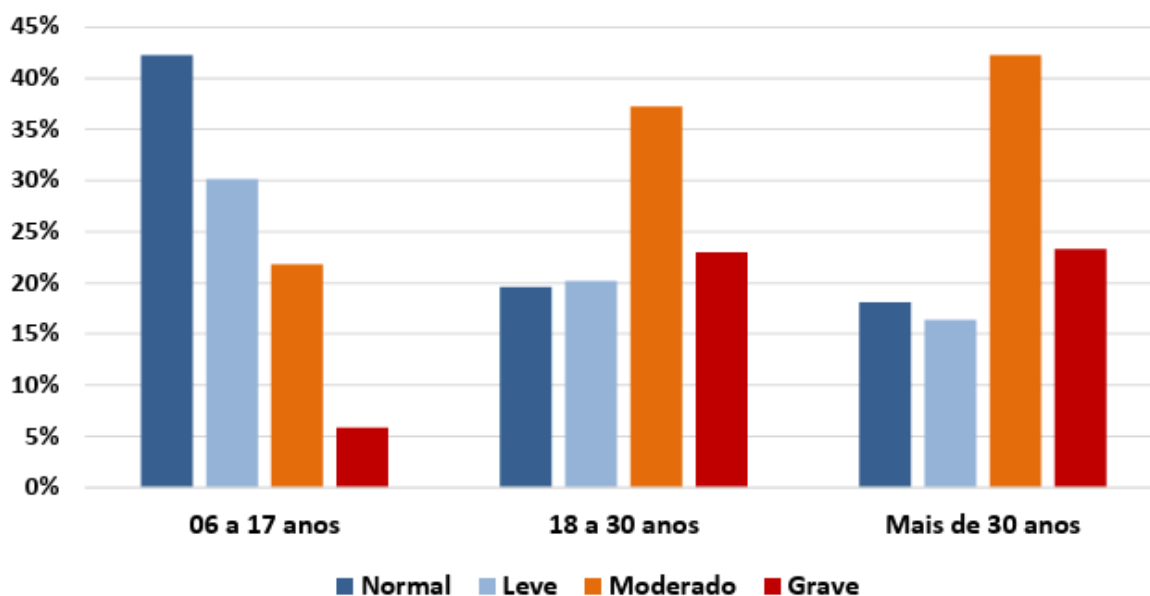
Mais de 80% das hospitalizações foram por manifestações pulmonares, com tempo médio de 13 dias até a alta hospitalar (80). Segundo dados do REBRAFC de 2021, dos 3.240 pacientes acompanhados no ano, cerca de 50% tiveram pelo menos uma exacerbação pulmonar, e aproximadamente 10% tiveram cinco ou mais episódios, o que corresponde a mais de dois meses de internação por paciente em um ano (11).

A contaminação por *Pseudomonas aeruginosa* é um fator de mau prognóstico em pacientes com FC (63), pois está associada à inflamação crônica das vias aéreas, maior resistência a antibióticos, maior frequência de exacerbações pulmonares e declínio mais rápido da função pulmonar (67). No Brasil, *Pseudomonas aeruginosa* foi identificada em mais de 40% dos pacientes entre 15 e 20 anos em 2021, chegando a quase 60% na faixa de 30 a 35 anos. Essas cepas são caracterizadas pela superprodução do exopolissacarídeo alginato, que confere resistência a antibióticos e proteção contra o sistema imune (11).

Quanto à função pulmonar, mais de 60% dos pacientes com 18 anos ou mais apresentam obstrução moderada a grave e, destes, mais de 45% têm obstrução grave

**(Figura 4).** A piora da função pulmonar na adolescência e início da vida adulta reflete-se na idade mediana de morte, que não ultrapassou 25 anos desde a criação do REBRAFC em 2009. Em 2021, última publicação do registro, a idade mediana de morte entre pacientes brasileiros foi de apenas 21,5 anos, enquanto no mesmo ano nos Estados Unidos e no Reino Unido foi de 33,9 e 38 anos, respectivamente — médias que vêm aumentando progressivamente nesses países desde a introdução dos moduladores da CFTR (11).

**Figura 4.** Distribuição dos indivíduos quanto à função pulmonar, por faixa etária



Normal: ppVEF1  $\geq$ 90%; Leve: ppVEF1  $\geq$ 70% e  $<$ 90%; Moderada: ppVEF1  $\geq$ 40% e  $<$ 70%; Grave: ppVEF1  $<$ 40%.  
Fonte: REBRAFC (2021) (11).

Sabe-se que a FC é o diagnóstico subjacente de metade de todos os transplantes realizados em pessoas com até 18 anos, e que 50% dos pacientes terão indicação para o procedimento ao longo da vida (7). Com base na *International Society for Heart and Lung Transplantation*, antes da ampla disponibilidade dos moduladores da CFTR a partir de 2014, a FC era a terceira causa mais comum de transplante pulmonar no mundo (81).

No Brasil, apenas 22 instituições em oito estados são habilitadas para realizar transplante pulmonar, em contraste com mais de 200 centros habilitados para transplante renal, distribuídos em 23 estados e no Distrito Federal, demonstrando a

complexidade do procedimento (82). Embora oito estados tenham equipes habilitadas, apenas quatro relataram realizar transplantes pulmonares em 2024, e em números muito inferiores à necessidade (82).

Outra métrica que evidencia a complexidade é a taxa de realização em relação à demanda: em 2024, enquanto 25% dos transplantes cardíacos necessários foram realizados, apenas 5,5% dos transplantes pulmonares ocorreram. Destaca-se que 9 em cada 10 pessoas que precisam de transplante pulmonar no Brasil não conseguem realizar o procedimento por diferentes motivos. Além disso, 2 em cada 10 morrem enquanto aguardam na fila. Pacientes brasileiros com FC frequentemente relatam a espera pelo procedimento como angustiante, devido ao medo de não conseguir realizar o transplante a tempo (83).

É importante ressaltar que o transplante pulmonar reflete a falta de opções terapêuticas e não cura a doença, pois todas as manifestações extrapulmonares persistem após o procedimento. Além disso, o tratamento imunossupressor necessário após o transplante aumenta o risco de infecções e câncer (8). Complicações decorrentes do transplante pulmonar são frequentes, com incidência de rejeição entre 20% e 30% (9,10).

A sobrevida após transplante pulmonar em pacientes com FC ainda é baixa, estimada em 10 anos para maiores de 18 anos e apenas 5,6 anos para crianças e adolescentes, segundo dados de 1992 a 2017 do registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (84). Em uma coorte retrospectiva de pacientes submetidos a transplante pulmonar pelo SUS por todas as causas entre 2000 e 2014, a sobrevida mediana foi de 5,2 anos (85). Segundo relatório do REBRAFC de 2021, 12% das mortes de pacientes com FC foram por complicações do transplante pulmonar (11).

As manifestações clínicas impactam diretamente a qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores. Aproximadamente 90% dos pacientes com FC relatam conviver com os sintomas da doença. Há relatos frequentes de sintomas depressivos, ansiedade (86–89) e distúrbios do sono (90,91), que podem afetar a qualidade de vida, desempenho

escolar, atenção e comportamento (92). Estudos com pacientes portadores de variantes não-F508del responsivas à combinação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) revelaram que os escores no domínio respiratório do questionário *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) são semelhantes aos relatados na população geral com FC (93–96). Além disso, o regime de tratamento da FC pode levar de duas a três horas por dia (aproximadamente 75 horas por mês) (97–99), com muitos pacientes descrevendo a rotina como intensiva, invasiva e fisicamente desgastante (100).

A alta carga clínica e humanística da doença também se traduz em carga econômica elevada, devido às hospitalizações frequentes, consultas médicas ambulatoriais, medicamentos, exames e transporte para atendimento (101). Nos Estados Unidos, dados do Medicaid e seguros privados entre 2010 e 2017 mostraram que os custos anuais totais dos pacientes com FC foram significativamente maiores e tendem a aumentar com a idade. Além disso, os pacientes tiveram maior tempo médio de internação em todas as idades ( $p < 0,05$ ) e receberam de 2 a 3 vezes mais prescrições do que pacientes sem FC ( $p < 0,01$ ). Os custos para as famílias também são significativos, com mediana de custo direto não médico para familiares de pacientes com FC no Brasil superior a R\$ 7.300 por ano. A renda familiar é comprometida, com queda pela metade da renda do cuidador após o diagnóstico de FC (14).

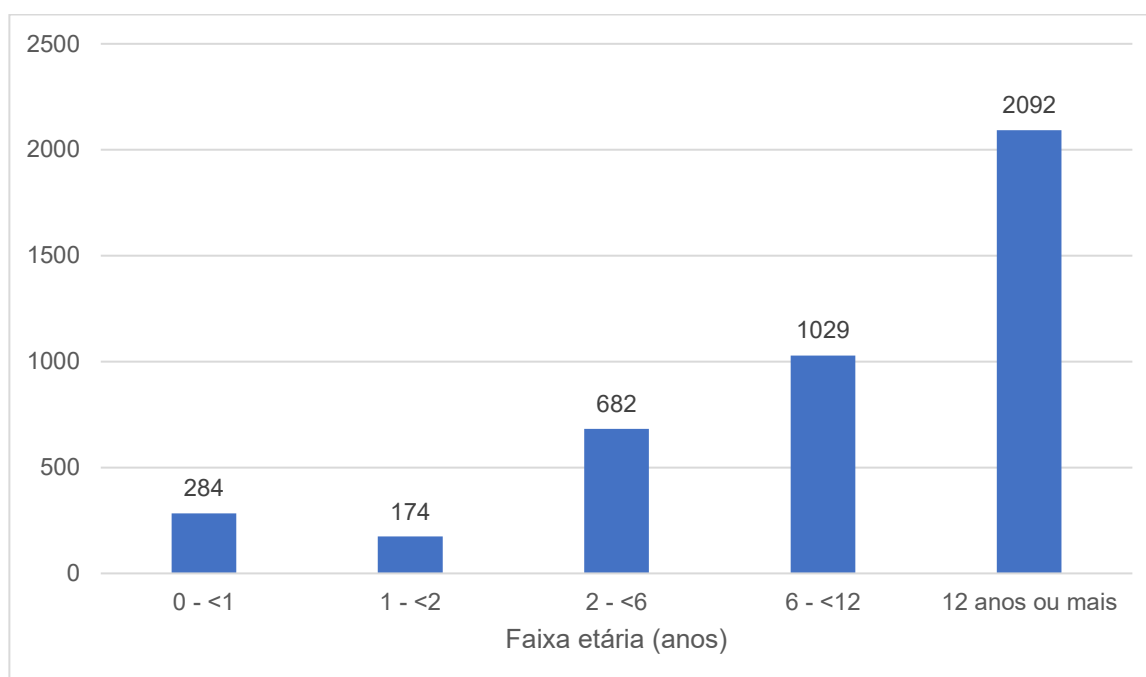
## 2.3 Epidemiologia

### PONTOS CHAVE

- Estima-se que existam 4.261 pacientes com FC com pelo menos um acompanhamento nos centros de referência nos últimos três anos (16);
- Destes, 93,4% realizaram teste genético, com variantes identificadas em 95,6% (16);
- Estima-se que ~30% dos pacientes brasileiros com variáveis identificadas tenham duas variantes não-F508del (16);
- Segundo o REBRAFC (2025), estima-se que existam 438 pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos de uma variante não-F508del responsiva a ELX/TEZ/IVA (16).

Estima-se que a FC afete mais de 160.000 pessoas no mundo, das quais aproximadamente 65% são diagnosticadas (15). 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 80% dos pacientes tinham seis anos ou mais (16) (**Figura 5**).

**Figura 5.** Distribuição dos indivíduos com FC no Brasil por faixa etária (n = 4.261)



Fonte: Relatório GBEFC (2025) (16).

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, e os demais (28,5%) tinham duas variantes não-F508del (16). Entre os pacientes com seis anos ou mais e variantes não-F508del, 438 possuem pelo menos uma variante responsiva a ELX/TEZ/IVA de acordo com a Anvisa. Desses pacientes, apenas 12,6% (n = 55) também são elegíveis para ivacaftor (16).

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

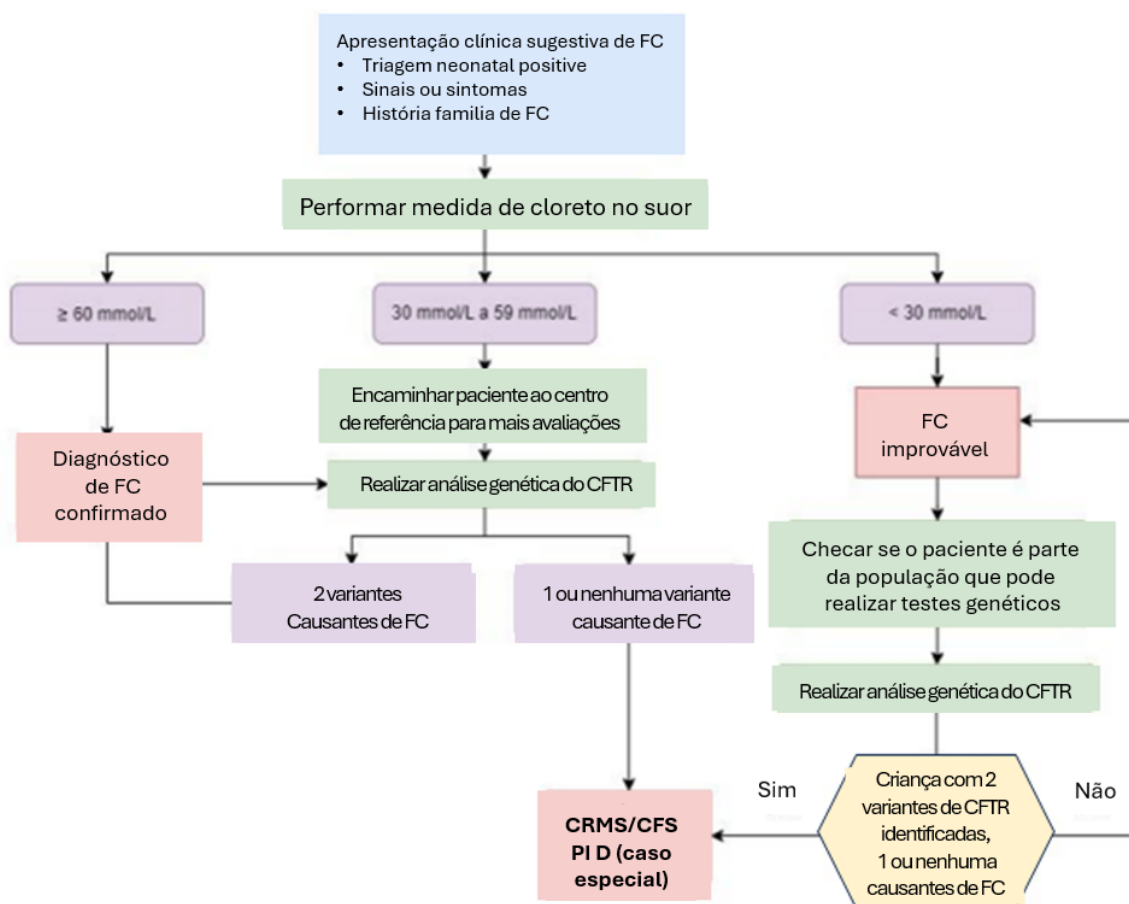
- Na triagem neonatal, o teste do pezinho inclui FC (102);
- Após triagem neonatal positiva ou suspeita clínica de FC, o diagnóstico é feito pelo teste do cloro no suor ou genotipagem (102);
- O teste do suor é uma medida quantitativa que diagnostica FC e relaciona-se com a gravidade da doença.

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 (18).

A FC está na lista de doenças triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde (102). O algoritmo de triagem neonatal identifica recém-nascidos com risco da doença (102) 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 6**) (18).

Após um teste do suor positivo ( $\geq 60$  mmol/L) ou inconclusivo (30-59 mmol/L), que o paciente realize um teste genético (**Figura 6**) para identificar variantes *CFTR* patogênicas ou provavelmente patogênicas (18,103). 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 (18). A genotipagem é fornecida pela Vertex, que se compromete a fornecê-la até que o exame esteja amplamente disponível no SUS.

**Figura 6.** Triagem neonatal e diagnóstico da FC



<sup>a</sup> Pacientes 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

<sup>b</sup> Crianças devem ter da triagem neonatal positiva para serem considerados caso especial

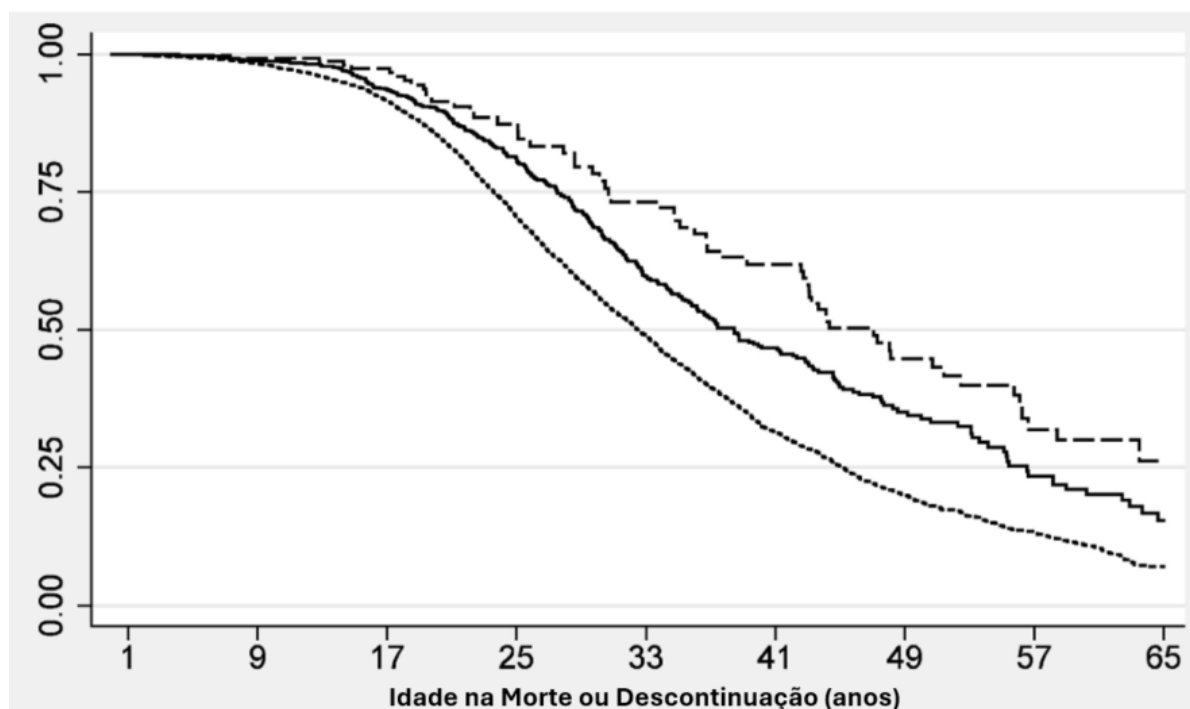
FC: Fibrose Cística. TIR: Tripsinogênio Imunorreativo. Fonte: PCDT da FC (18).

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) (11).

O teste de cloreto no suor, além de ser o padrão-ouro para o diagnóstico (104) 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  $\geq 80$  mmol/L (função mínima de CFTR). Enquanto isso, concentrações entre  $\geq 60$  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 (106) (**Figura 7**).

**Figura 7.** Correlação entre função da proteína CFTR e gravidade da doença



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

## 2.5 Tratamento

### PONTOS CHAVE

- Moduladores da proteína CFTR mudaram o prognóstico e a história natural da doença (5,108–117)
- ELX/TEZ/IVA é o tratamento mais avançado, recomendado para uso preferencial em diretrizes nacionais e internacionais (17,118).
- Devido à grande diversidade de variantes não-F508del e à baixa prevalência dos indivíduos que as carregam, há número limitado de pacientes para participar de ensaios clínicos (119).

### PONTOS CHAVE

- Na ausência de dados clínicos abrangentes, dados *in vitro* fornecem evidências cruciais sobre a responsividade dessas variantes raras aos moduladores da CFTR existentes (120).
- O modelo FRT é considerado robusto e reproduzível para prever a eficácia clínica dos moduladores da CFTR em variantes por meio de análises *in vitro* (120).

Atualmente não há cura para FC. Os tratamentos existentes dividem-se em duas categorias: (i) controle de sintomas, tratamento conservador ou adjuvante (melhores cuidados de suporte, MCS), e (ii) moduladores da 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 (4,51,79).

O transplante pulmonar é indicado para pacientes com FC quando a expectativa de vida é inferior a 50% em dois anos e há limitações funcionais de classe III ou IV, segundo a classificação da *New York Heart Association* (3). Considerando que o tempo médio de espera na lista é de cerca de dois anos, pacientes adultos com FC devem ser encaminhados para transplante pulmonar se apresentarem as seguintes condições (18):

- ppVEF1 menor que 30%;
- Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos inferior a 400 metros;
- Piora clínica ou funcional acelerada, especialmente em mulheres;
- Hipoxemia ou hipercapnia;
- Pressão sistólica da artéria pulmonar maior que 35 mmHg.

Pacientes com episódios de pneumotórax ou hemoptise devem ser encaminhados precocemente. Para pacientes pediátricos, os resultados a longo prazo são menos consistentes e, embora os critérios de encaminhamento sejam semelhantes aos dos

adultos, a indicação deve ser individualizada, considerando disponibilidade e experiência da equipe de transplante (18).

### **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 sintomas, preservar função pulmonar e melhorar o estado nutricional do pacientes (53). Pacientes com FC precisam de medicamentos inalados diariamente para desobstruir as vias aéreas, como broncodilatadores e alfadornase, além de solução salina hipertônica nebulizada; medicamentos para erradicar/controlar infecções pulmonares, como azitromicina e tobramicina; e medicamentos para controlar inflamação das vias aéreas, como anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides (inalatórios e sistêmicos) (18).

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 aumento da ingestão calórica, são frequentemente incorporados à dieta desses pacientes. Em casos de insuficiência pancreática, indica-se suplementação oral de enzimas (proteases, lipases e amilases) em todas as refeições (18).

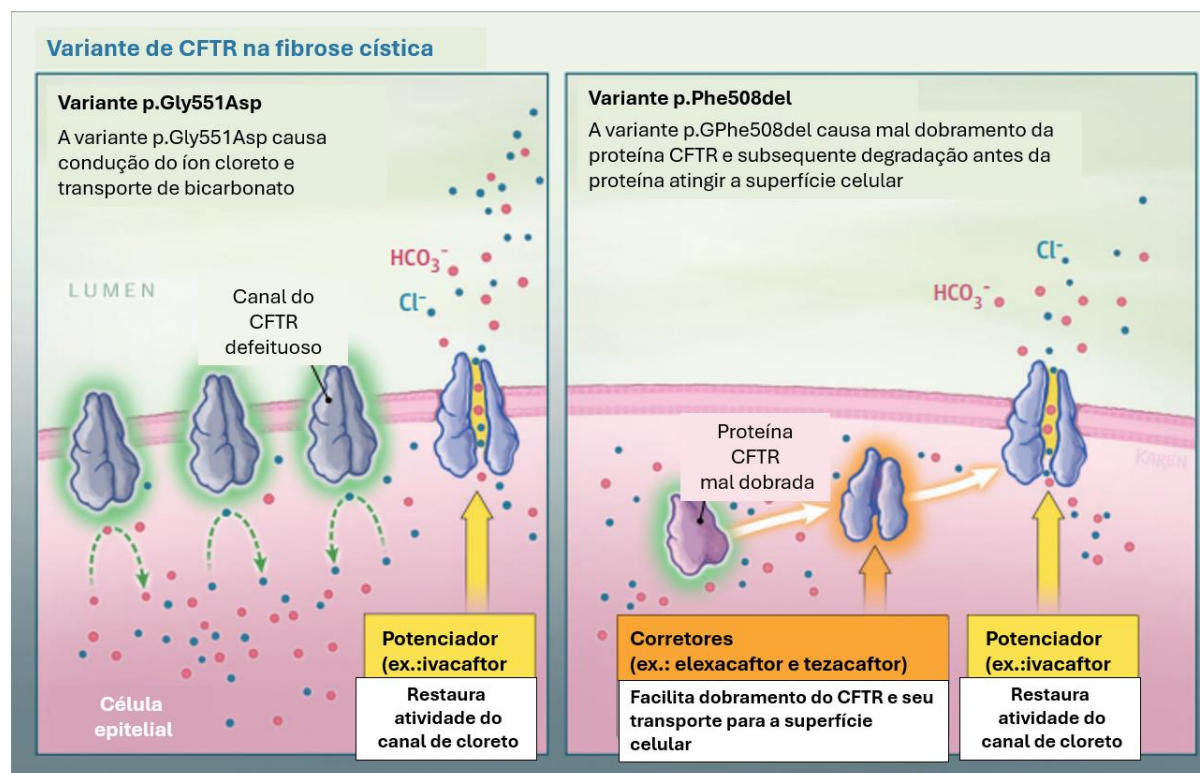
### **2.5.2 Medicamentos modificadores da doença – Moduladores da CFTR**

Os moduladores da CFTR administrados por via oral representaram uma mudança de paradigma no tratamento da FC e são atualmente o padrão de cuidado para pessoas elegíveis (118). Esses medicamentos atuam na causa subjacente da FC, aumentando a quantidade de proteína CFTR ou melhorando sua função (17,79).

Essa classe 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 corretores (lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor), que melhoram a entrega da proteína CFTR à superfície celular por meio de processamento e tráfego aprimorados. Os

corretores são usados em combinação com um potenciador para tratar pacientes com variantes que afetam tanto a quantidade quanto a função da proteína CFTR, como a variante F508del (54). O mecanismo de ação dos moduladores da CFTR está ilustrado na **Figura 8**.

**Figura 8.** Mecanismo de ação dos moduladores da CFTR



A variante Gly551Asp (G551D) é do tipo *Gating* e está coberta pela indicação de ivacaftor (121). A terapia tripla ELX/TEZ/IVA é indicada para pacientes com pelo menos uma variante F508del a partir de 2 anos de idade (121,136, e também para pacientes com 271 variantes não-F508del a partir de 6 anos (108).

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

A terapia tripla com ELX/TEZ/IVA transformou o cenário do cuidado clínico na FC (115). O plano de desenvolvimento clínico para ELX/TEZ/IVA é extenso e robusto, especialmente no contexto de doenças raras. Diversos ensaios clínicos foram conduzidos, tanto com placebo como comparador quanto com tratamento ativo (**Apêndice I**).

Os estudos demonstraram consistentemente melhora significativa em desfechos relevantes para FC, incluindo aumento da função pulmonar e da função da proteína CFTR, redução na ocorrência de exacerbações pulmonares e melhora na qualidade de

vida relacionada à saúde (21–49). Vários estudos em mundo real, utilizando dados de registros de pacientes, também confirmaram e ampliaram os benefícios da terapia ELX/TEZ/IVA. A melhora significativa da função pulmonar, obtida logo após o início do tratamento, é mantida, quando o esperado para FC seria um declínio ao longo do tempo (5). No maior e mais longo estudo em mundo real até agora, houve redução de 79% na incidência de exacerbações pulmonares, 74% na incidência de hospitalizações e 85% no número de transplantes pulmonares realizados (6).

Outros estudos baseados em registros mostraram que os resultados de função pulmonar são consistentes ou até melhores que os dos ensaios clínicos. No estudo TransformCF (Dinamarca), após 12 meses de ELX/TEZ/IVA, a mudança média no ppVEF1 foi de +13,0. O estudo Trajectory (Dinamarca) mostrou aumento de 1,7 unidades no Índice de Depuração Pulmonar em pacientes pediátricos após 12 meses de tratamento (123,124). O estudo Longitude (Reino Unido) mostrou aumento de ppVEF1 de 10,2, redução de 64,7% na taxa de exacerbações pulmonares, aumento do IMC em 1,7 Kg/m<sup>2</sup>, redução de infecções pulmonares e baixo número de transplantes e mortes (125).

Além de ser mais eficaz que as opções anteriores, ELX/TEZ/IVA também representou uma mudança no cenário de cuidado da FC por abranger mais pacientes do que os moduladores da CFTR disponíveis até então (121,126,127). Inicialmente, para ser elegível ao ELX/TEZ/IVA, o paciente deveria ter pelo menos uma variante F508del, a mais prevalente no mundo. Para tratar ainda mais pacientes com essa terapia transformadora, desde as primeiras aprovações regulatórias, o medicamento foi estudado em pacientes com outras variantes, que são individualmente raras.

Na França, antes da aprovação regulatória para essa nova população, foi iniciado um programa de uso compassivo de ELX/TEZ/IVA para pacientes com variantes não-F508del e doença pulmonar grave. Devido aos resultados alcançados, o acesso ao medicamento foi ampliado para todos os pacientes, independentemente da gravidade da doença pulmonar (128,129). Paralelamente, o medicamento foi estudado em ensaio clínico randomizado em pacientes com variantes não-F508del (**Apêndice I**). Essas

evidências, outros estudos de mundo real e o modelo preditivo de resposta de cultura de células de tireoide de ratos Fisher (FRT, do inglês *Fischer rat thyroid*) levaram à aprovação de ELX/TEZ/IVA pela Anvisa de mais 271 variantes.

#### 2.5.2.1 Variantes não-F508del

Estima-se que apenas 6,4% dos pacientes com FC apresentem pelo menos uma variante não-F508del responsiva mundialmente (130). Devido à grande diversidade dessas variantes e à baixa prevalência dos indivíduos que as carregam, há um número limitado de pacientes para participação em ensaios clínicos (119). Assim, estratégias alternativas são necessárias para avaliar segurança e eficácia dos tratamentos direcionados a variantes individualmente raras. Na ausência de dados clínicos abrangentes, dados *in vitro* fornecem evidências cruciais sobre a responsividade dessas variantes aos moduladores da CFTR existentes.

Moduladores da CFTR atuam diretamente na proteína CFTR inteira, ou seja, os moduladores só exercem efeito quando a célula é capaz de produzir todas as partes necessárias para seu funcionamento, mesmo que haja defeitos na forma ou atividade. Cada um dos três componentes de ELX/TEZ/IVA liga-se a diferentes partes da proteína CFTR. Em pacientes com FC, variantes no gene *CFTR* podem afetar diferentes estágios da produção da proteína:

- **Se a variante permite a produção da proteína completa**, mas ela está mal dobrada ou não funciona adequadamente, é possível usar moduladores para corrigir essas falhas;
- **Se a variante impede totalmente a produção da proteína** (como nas variantes da Classe I), a célula não produz a CFTR completa — pode produzir uma proteína truncada ou nenhuma. Nesses casos, os moduladores são ineficazes.

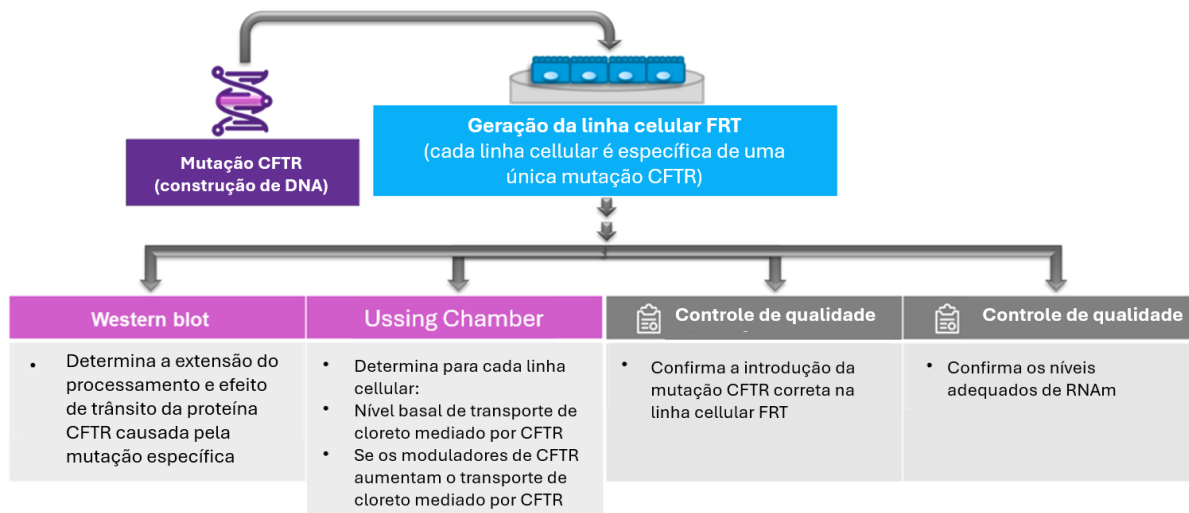
As variantes responsivas ao ELX/TEZ/IVA são:

- **Variantes que resultam na produção de proteína CFTR completa:** permitem síntese da proteína, ainda que com funcionalidade comprometida. Nesses casos, é possível avaliar responsividade ao tratamento com moduladores por meio de ensaios *in vitro* robustos, como o modelo celular FRT;
- **Variantes de *splicing* não canônicas:** embora não diretamente avaliáveis no modelo FRT, essas variantes geram quantidade residual de RNA mensageiro normal, resultando na síntese de proteína CFTR completa, responsiva aos moduladores;
- **Variante N1303K:** essa variante específica apresenta características que a tornam elegível para tratamento com ELX/TEZ/IVA, com base em dados funcionais e evidências clínicas disponíveis.

*Variantes responsivas segundo FRT (variantes que resultam na produção da proteína CFTR de comprimento total)*

O modelo FRT é uma plataforma celular amplamente utilizada para avaliar a funcionalidade da proteína CFTR e a resposta de diferentes variantes aos moduladores da CFTR. Nesse modelo, células de tireoide de rato são geneticamente modificadas para expressar versões humanas da proteína CFTR. Uma cultura celular homozigota para uma variante *CFTR* em teste é produzida. A funcionalidade da proteína CFTR expressa é então medida com base na capacidade de transportar íons cloreto através da membrana celular, antes e depois da introdução de ELX/TEZ/IVA no meio de cultura (20,120) (**Figura 9**).

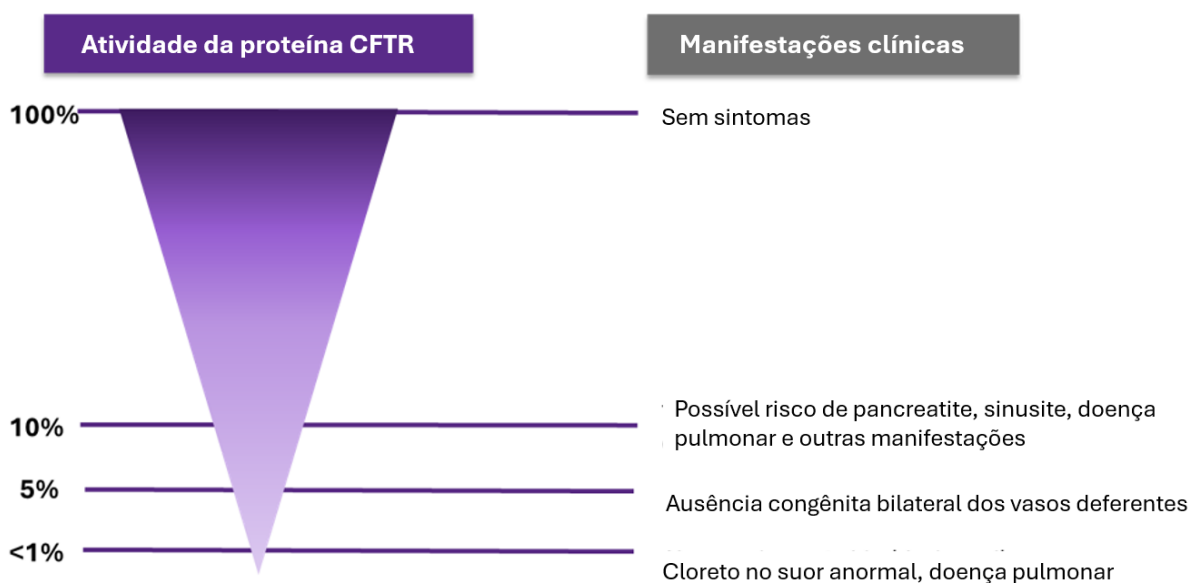
**Figura 9.** Visão geral do protocolo para testar variantes individuais do *CFTR* quanto à responsividade aos moduladores da CFTR



CFTR: Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística; DNA: Ácido Desoxirribonucleico; FC: Fibrose Cística; FRT: Célula Tireoidiana de Rato Fischer; mRNA: Ácido Ribonucleico Mensageiro.  
 Fonte: Adaptado de Vertex, 2020 (120).

A responsividade *in vitro* é definida como aumento líquido no transporte de cloreto mediado pela CFTR  $\geq 10\%$  do normal em comparação ao valor antes da adição de ELX/TEZ/IVA (120). Esse valor, acordado com a *Food and Drug Administration* (FDA), considera a relação entre função da proteína CFTR e fenótipo da FC, já que pacientes com mais de 10% de função da CFTR não apresentam muitas das manifestações clínicas da doença (131,132) (**Figura 10**).

**Figura 10.** Relação entre função da proteína CFTR e apresentação clínica da FC



Fonte: Desenvolvido com base em Rowe et al. (2007) (131).

O modelo FRT é considerado robusto e reprodutível e é usado como referência regulatória para prever a eficácia clínica dos moduladores da CFTR em variantes raras, especialmente quando há dados insuficientes de ensaios clínicos. Estudos *in vitro* realizados com variantes avaliadas em ensaios clínicos comprovaram a validade preditiva do teste (**Tabela 1**) (120).

**Tabela 1.** O poder preditivo do protocolo FRT foi validado por ensaios clínicos de fase 3

Medicamento	Variantes avaliadas em ensaio clínico	Variantes responsivas segundo protocolo FRT
Ivacaftor	G551D (133)	G551D (134)
Ivacaftor	Variantes <i>gating</i> (135)	Variantes <i>gating</i> (136)
Ivacaftor	R117H (95)	Variantes de função residual (20)
Tezacaftor/Ivacaftor	F508del e variantes de função residual (137)	Variantes de função residual (126)
ELX/TEZ/IVA	F508del e variantes de função mínima (43)	F508del (108)
ELX/TEZ/IVA	Variantes não-F508del com função mínima ou residual (138,139)	Variantes não-F508del com função mínima ou residual (108)

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

### Variantes de splicing não canônicas

As variantes de *splicing* não canônicas na FC são variantes no gene *CFTR* que afetam o processo de *splicing* do RNA mensageiro em locais não convencionais para esse tipo de alteração. O *splicing* é o processo no qual partes do RNA (chamadas de exons) são unidas, enquanto partes que não são necessárias (introns) são removidas. Esse processo é fundamental para produzir um RNA mensageiro que será usado para gerar proteínas.

No caso das variantes de *splicing* não canônicas, como 711+3A→G, 2789+5G→A, 3272 26A→G, 3849+10kbC→T e E831X, embora o RNA não seja perfeito, em muitos casos ele ainda consegue gerar uma quantidade reduzida de proteína CFTR funcional, ou seja, uma versão da proteína que ainda tem alguma capacidade de desempenhar sua função, embora de forma limitada. Estudos anteriores mostraram que essa quantidade reduzida

de proteína CFTR funcional, produzida por variantes de *splicing* não canônicas, responde ao tratamento com ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor. Dados *in vitro* também mostram a potencialização da proteína CFTR funcional produzida por variantes de *splicing*. Assim, indivíduos com FC com essas variantes de *splicing* produzem níveis suficientes da proteína para alcançar uma resposta clínica (137,140). Os mesmos resultados foram observados com ELX/TEZ/IVA.

### Variante N1303K

A variante N1303K apresenta defeitos no tráfego e na abertura do canal CFTR, reduzindo tanto a quantidade quanto a função da proteína CFTR (141). Estudos pré-clínicos de Solomon et al. mostraram que ELX/TEZ/IVA pode ativar a variante N1303K em ensaios *in vitro*. Isso ocorre por meio do uso de sistemas FRT estáveis, epitélio primário das vias aéreas e monocamadas das vias aéreas derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas (142).

A variante N1303K não atinge o limite de 10 pontos percentuais no transporte de cloreto no ensaio FRT, mas pacientes com essa variante apresentaram uma resposta clínica significativa ao tratamento com ELX/TEZ/IVA em ensaios clínicos e estudos de mundo real (**EVIDÊNCIAS CLÍNICAS**). Isso reforça que o valor de corte para o teste FRT é conservador e que a responsividade no sistema FRT *in vitro* é considerada suficiente, mas não necessária, para que uma variante demonstre benefício clínico com o uso de ELX/TEZ/IVA.

## 2.5.3 Diretrizes clínicas

### 2.5.3.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Fibrose Cística (18)

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) G55ID, 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 (18).

#### 2.5.3.2 Diretrizes canadenses de consenso clínico para início, monitoramento e descontinuação de moduladores da CFTR em pacientes com FC (17)

De acordo com as diretrizes de junho de 2024, o uso de ELX/TEZ/IVA deve ser iniciado o mais cedo possível (a partir de dois anos de idade), com o objetivo de atenuar a progressão da doença e melhorar o estado clínico. O tratamento é indicado para pacientes com variantes responsivas, incluindo F508del, conforme aprovado pela Health Canada (17).

No momento da publicação das diretrizes, a extensão da indicação de ELX/TEZ/IVA não havia sido aprovada no Canadá. No entanto, menciona-se que a realização de ensaios clínicos para avaliar a maioria das variantes não-F508del não é viável, dada a raridade dessas variantes, e que estudos *in vitro* e em mundo real são, portanto, muito necessários. Segundo as diretrizes, todo o conjunto de evidências deve ser avaliado para determinar a elegibilidade do paciente para o modulador caso a caso (17).

Em outubro de 2024, ELX/TEZ/IVA foi recomendado pela *Canadian Drug Agency* (CDA-AMC) para variantes não-F508del (143). Assim, espera-se uma atualização dessas recomendações em breve.

### 2.5.3.3 European Cystic Fibrosis Society (54)

Em suas diretrizes publicadas em 2023, a European Cystic Fibrosis Society (ECFS) recomenda que pacientes com variantes não-F508del na União Europeia sejam considerados para terapia com ELX/TEZ/IVA se houver dados *in vitro* ou de ensaios clínicos que sustentem a responsividade da variante. A ECFS também considera apropriados os ensaios *n-of-1* para avaliar a eficácia em pessoas com variantes raras não caracterizadas do *CFTR*. De modo geral, isso sugere que o acesso às terapias altamente eficazes com moduladores da *CFTR* não deve ser atrasado, independentemente do fenótipo clínico (54).

### 2.5.4 Monitoramento individual do tratamento

PONTOS CHAVE
<ul style="list-style-type: none"><li>• O PCDT da FC recomenda monitorar pacientes em uso de moduladores da <i>CFTR</i> considerando as seguintes medidas (18):<ul style="list-style-type: none"><li>○ Função pulmonar medida por ppVEF1 (espirometria) em pacientes acima de 5 anos;</li><li>○ Exacerbações pulmonares e hospitalizações;</li><li>○ Sintomas respiratórios;</li><li>○ Estado nutricional;</li><li>○ Função da proteína <i>CFTR</i>.</li></ul></li></ul>

De acordo com 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 (18).

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 do cloro no suor entre três 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 (18):

- Estabilização ou aumento do VEF1 em relação ao valor anterior;
- Redução no número de exacerbações pulmonares e hospitalizações 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; e
- Redução na concentração de cloro 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 uma resposta, o paciente deve ter sido tratado por pelo menos um ano com moduladores da CFTR. 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 (atenuação do declínio habitual); redução ou estabilização dos sintomas respiratórios; ausência de declínio ou melhora no estado nutricional e crescimento; melhora nos escores de qualidade de vida; redução no cloro do suor (17). Para ECFS, o monitoramento da resposta terapêutica por medidas clínicas pode ajudar nos esquemas de dosagem. Paralelamente, o teste do suor repetido fornece evidências do efeito do tratamento na atividade da proteína CFTR (54).

A função da proteína CFTR é fundamental para o transporte de íons nas células epiteliais, e sua atividade é medida pelo teste do cloro no suor. No entanto, é importante observar que a CFTR é um canal de cloro epitelial expresso em vários órgãos, incluindo pulmões, pâncreas, outros órgãos gastrointestinais e sistema reprodutor. Portanto, o

teste do suor reflete a disfunção do tecido epitelial em todos os órgãos afetados pela FC, não apenas nas glândulas sudoríparas.

### 2.5.5 Monitoramento pós-incorporação

PONTOS CHAVE
<ul style="list-style-type: none"><li>• ELX/TEZ/IVA foi incorporado com condição de monitoramento clínico e econômico (144);</li><li>• O monitoramento clínico está em andamento, com o primeiro relatório previsto para o primeiro semestre de 2026 (145);</li><li>• Dados publicados e não publicados de centros brasileiros de FC têm demonstrado consistentemente os resultados transformadores de ELX/TEZ/IVA (138,146,147).</li></ul>

ELX/TEZ/IVA foi incorporado condicionalmente, sujeito ao monitoramento clínico e econômico (144). O “Plano de Monitoramento do Elexacافتor/tezacافتor/ivacافتor (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 (18). O Relatório Anual de 2021 do REBRAFC descreveu dados de 52 centros de FC distribuídos em 22 estados (11). Atualmente, 55 centros foram mapeados, e apenas 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 depois do início do uso de ELX/TEZ/IVA. Serão coletados desfechos críticos, como ocorrência de óbito ou transplante pulmonar, além de função pulmonar, função da proteína CFTR (concentração de cloreto no suor), ocorrência de exacerbações pulmonares e descontinuação do tratamento. O primeiro relatório de monitoramento clínico estará disponível no primeiro semestre de 2026. No entanto, desde a aprovação regulatória, estudos avaliando pacientes brasileiros em uso de ELX/TEZ/IVA foram publicados.

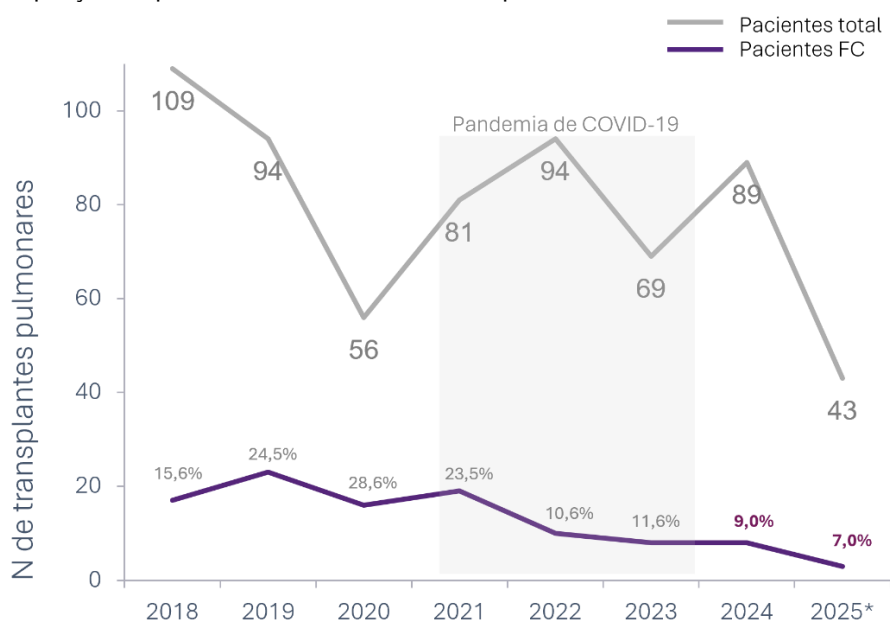
Um estudo avaliou 22 pacientes adultos, todos com insuficiência pancreática, 15 (68,2%) com doença pulmonar avançada e 12 (54,5%) em oxigenoterapia domiciliar contínua. Após seis meses de tratamento com ELX/TEZ/IVA, os pacientes apresentaram melhora média de 14,2% no ppVEF1, além de redução significativa no número médio de episódios de exacerbação pulmonar por ano, redução de 91,6% na necessidade de oxigênio suplementar, melhorias significativas no IMC, na função da CFTR e na qualidade de vida relacionada à saúde (148).

Outro estudo avaliou 39 pacientes pediátricos (idade média de 11,7 anos) que estavam usando ELX/TEZ/IVA por pelo menos três meses. Os resultados foram avaliados antes e depois de seis meses de uso. Observou-se aumento no escore de peso para idade, aumento da função da CFTR (de 93,2 para 40,4 mmol/L no cloro do suor) e redução significativa nas exacerbações pulmonares, 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 a serviços de teste de função pulmonar nas cidades de origem dos pacientes, bem como desafios técnicos na realização do exame devido à idade, foram fatores que contribuíram para limitações quanto às conclusões sobre esse desfecho (149).

Uma análise realizada nos quatro centros de transplante pulmonar responsáveis por 90% dos procedimentos no país — Icor (SP), Hospital Albert Einstein (SP), HCPA (RS) e Santa Casa de Porto Alegre (RS) — mostrou redução no número de encaminhamentos de indivíduos com FC para transplante pulmonar, e três deles relataram retirar alguns pacientes da lista após o início do ELX/TEZ/IVA. No período de 2018/2019 (pré-pandemia), em média, 129 pacientes foram incluídos na lista por ano, 29 dos quais tinham FC (22,5%), enquanto no período de 2024/2025, 124 pacientes foram listados, com apenas 13 tendo FC (10,5%) — uma redução de 53% no número de indivíduos com FC entre os pacientes incluídos na lista (150).

Quanto aos transplantes pulmonares realizados, no período 2018/2019, uma média de 102 pacientes foi transplantada por ano, 20 dos quais tinham FC (19,6%), enquanto no período 2024/2025, em média 88 pacientes foram transplantados, 7 dos quais tinham FC (8,0%) — uma redução de 59% no número de indivíduos com FC entre os receptores de transplante pulmonar (**Figura 11**). Houve também uma redução de 83% no número de mortes por FC em pacientes na lista de espera para transplante (6 pacientes/ano em 2018/2019 vs. 1 paciente/ano em 2024/2025) (150).

**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 (150)

No Instituto Fernandes Figueira (RJ), que atende mais de 200 pacientes pediátricos, desde a disponibilidade do ELX/TEZ/IVA houve uma redução de 84,8% nas internações e de 100% na mortalidade entre pacientes elegíveis (151). Resultados não publicados também demonstram os desfechos transformadores do tratamento. No Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que atende aproximadamente 300 pacientes, observou-se 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 redução de 92% no número de pacientes que necessitavam de oxigenoterapia.

## 2.6 Necessidades não atendidas

### PONTOS CHAVE

- Não existe subtipo de FC. Independentemente do perfil genético, pacientes com FC apresentam maior risco de perda da função pulmonar, hospitalizações e transplante pulmonar.
- Variantes genéticas alteram a proteína CFTR, desencadeando a produção de secreções espessas que danificam órgãos e comprometem suas funções.
- Mais de 300 variantes no gene *CFTR* foram identificadas no Brasil, além da variante F508del, que é a mais frequente. Variantes não-F508del são individualmente raras.
- O transplante pulmonar é um procedimento complexo que requer uso de terapia imunossupressora pelo resto da vida e não cura a FC. Complicações do transplante são a segunda principal causa de morte em pessoas com FC.
- O uso de ELX/TEZ/IVA está associado à redução da progressão da doença e à diminuição da ocorrência de exacerbações pulmonares, hospitalizações e transplante pulmonar.
- Pacientes acima de seis anos com pelo menos uma variante F508del responsiva têm acesso pelo SUS à combinação ELX/TEZ/IVA, que proporciona resultados transformadores.
- A ampliação da indicação de ELX/TEZ/IVA para variantes não-F508del responsivas, recentemente aprovada pela Anvisa, garante a isonomia ao estender os benefícios da terapia mais avançada

## PONTOS CHAVE

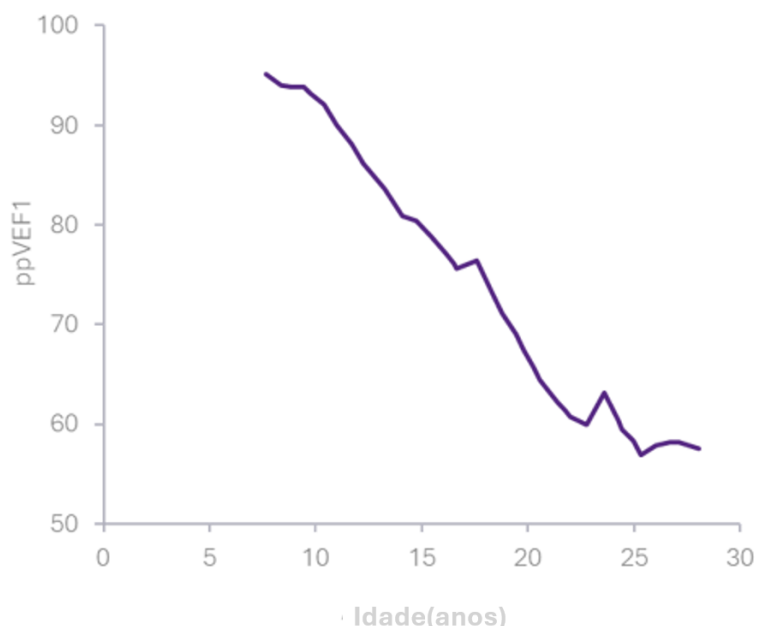
disponível no país a pacientes atualmente excluídos apenas por seu perfil genético.

A FC é uma doença genética rara, letal, multissistêmica, progressiva e incurável, que leva a um alto uso de recursos de saúde. Independentemente do genótipo, pacientes com FC apresentam maior risco de hospitalizações, transplante pulmonar e morte precoce quando comparados à população sem FC (1). Mutações genéticas alteram a proteína CFTR, desencadeando a produção de secreções espessas que causam danos estruturais nos órgãos e comprometem suas funções (7,18,51,57,119,152–158). Mais de 300 variantes no gene *CFTR* foram identificadas no Brasil, além da variante F508del, que é a mais comum. Vale destacar que as variantes não-F508del são individualmente raras (11).

A perda progressiva da função pulmonar é a principal causa de complicações e mortalidade precoce em pacientes com FC (3). Em 2021, 78% das mortes de pessoas com FC foram por causas respiratórias no Brasil (11). Em pacientes não tratados com moduladores da CFTR, a função pulmonar declina aproximadamente de um a três pontos por ano, com a taxa de declínio acelerando na adolescência e no início da vida adulta (**Figura 12**) (93–96). As evidências disponíveis indicam que, na ausência de terapia com moduladores da CFTR, a maioria dos pacientes com variantes não-F508del apresenta função pulmonar muito abaixo do normal, e muitos têm doença pulmonar grave (94,95,128,159–165,165–184).

Em um estudo com 3.340 pacientes adultos com FC não tratados com moduladores da CFTR nos Estados Unidos, calculou-se que ppVEF1 <30 estava associado a uma sobrevida mediana inferior a cinco anos, a menos que o paciente fosse submetido a transplante pulmonar (78). Um estudo realizado em Porto Alegre (RS) revelou uma sobrevida mediana de apenas 37 meses (IC 95%: 16,4 a 57,6) para pacientes com doença pulmonar avançada (185).

**Figura 12.** Função pulmonar de acordo com a idade em pacientes não tratados com moduladores da CFTR



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

Figura adaptada de Keating et al. (2017), Konstan et al. (2007 e 2012) e Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (2013) (186–189)

Cerca de 50% dos pacientes com FC serão encaminhados para transplante pulmonar ao longo da vida (7). Destes, 95% dos elegíveis não conseguem realizar o procedimento por diversos motivos e 20% morrem na lista de espera (82). O transplante pulmonar não cura a FC e reflete a falta de opções para tratar a doença (11). É um procedimento complexo, realizado em apenas quatro estados brasileiros, e as complicações do transplante são a segunda principal causa de morte em pacientes com FC (82).

Entre as complicações do transplante pulmonar estão: disfunção primária do enxerto - principal causa de morte no período perioperatório; complicações infecciosas causadas por bactérias ou fungos; rejeição celular aguda, que ocorre em 65% dos casos durante o primeiro ano após o procedimento; disfunção crônica do enxerto, principal causa de morte no primeiro ano após o transplante (190).

Para pacientes com variantes F508del e para aqueles com variantes não-F508del responsivas, as evidências mostram que a terapia tripla com ELX/TEZ/IVA melhora significativamente e de forma sustentável a função pulmonar, interrompendo seu

declínio progressivo (5,128,129,139,164,191–196), além de melhorar o estado nutricional e a qualidade de vida (23,191,197,198). Ensaios clínicos e estudos em mundo real mostram que ELX/TEZ/IVA reduz exacerbações pulmonares e hospitalizações (43). Dados do *Cystic Fibrosis Foundation Registry* (EUA) mostraram redução de 79% na incidência de exacerbações pulmonares e redução de 74% na incidência de hospitalizações (6), refletindo seu poder de mudar o curso da doença.

A introdução da terapia tripla com ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del também reduziu drasticamente a necessidade de transplantes pulmonares em países com ampla disponibilidade. Dados do *Cystic Fibrosis Foundation Registry* (EUA) revelaram redução de 85% nos transplantes (6). De forma semelhante, um estudo retrospectivo usando o banco de dados *Scientific Registry of Transplant Recipients* (EUA) mostrou que a taxa total de transplantes caiu de 230 transplantes/ano entre pacientes com FC na era pré-ELX/TEZ/IVA para 65 transplantes/ano na era ELX/TEZ/IVA (199). Reduções drásticas também foram observadas na Alemanha (202) e na França (200). Resultados brasileiros também demonstram o impacto do medicamento na diminuição da necessidade desse procedimento tão complexo e desafiador (128).

O desenvolvimento clínico do ELX/TEZ/IVA começou com pacientes homocigotos ou heterocigotos para F508del, a variante mais comum no mundo (115). Em países do norte da Europa e na América do Norte, mais de 90% dos pacientes têm pelo menos uma variante F508del (201,202). Em contraste, em países do sul da Europa e também no Brasil, a frequência é menor (202,203). Dados atuais do REBRAFC mostram que pacientes com pelo menos uma variante F508del representam aproximadamente 70% dos pacientes com variantes identificadas (16).

A terapia tripla ELX/TEZ/IVA foi incorporada ao SUS em 2023 e representou um marco histórico na saúde pública e na vida das pessoas com FC e suas famílias (204). Em março de 2025, a Anvisa aprovou a ampliação da indicação do ELX/TEZ/IVA para incluir 271 variantes não-F508del responsivas ao medicamento, com base em dados clínicos



e/ou *in vitro* (205). Essa expansão permitirá tratar 438 pacientes atualmente excluídos apenas por seu perfil genético. Nesse sentido, a ampliação da incorporação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com variantes não-F508del responsivas é outro grande avanço para o SUS e garante o princípio da igualdade no cuidado à saúde e a isonomia de tratamento para pacientes com FC. Assim:

A Vertex propõe a ampliação do uso de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais, com pelo menos uma variante não-F508del responsiva ao medicamento.

## 3 INFORMAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA

### 3.1 Informações técnicas sobre ELX/TEZ/IVA (108)

**Tipo:** Medicamento

**Princípio ativo:** ELX/TEZ/IVA

**Nome comercial:** Trikafta®, em comprimidos

**Apresentação:** Existem duas apresentações de ELX/TEZ/IVA em comprimidos:

- Comprimidos revestidos de 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor acondicionados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor;
- Comprimidos revestidos de 50 mg de elexacaftor/25 mg de tezacaftor/37,5 mg de ivacaftor acondicionados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacaftor.

**Detentor do registro:** Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

**Fabricante:** Vertex Pharmaceuticals Inc. and Patheon Pharmaceuticals Inc.

**Local de fabricação:** Reino Unido ou Estados Unidos

**Indicação aprovada pela Anvisa:** Tratamento da FC em pacientes com idade igual ou superior a seis anos que apresentem pelo menos uma variante F508del no gene *CFTR* ou uma variante no gene *CFTR* responsiva com base em dados clínicos e/ou *in vitro*.

**Indicação proposta:** Tratamento da FC em pacientes com idade igual ou superior a seis anos que apresentem pelo menos uma variante no gene *CFTR* responsiva com base em dados clínicos e/ou *in vitro* (**Anexo I**).

**Posologia e forma de administração:** Pacientes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a seis anos devem ser tratados conforme a **Tabela 2**. As doses da manhã e

da noite devem ser tomadas com alimentos contendo gordura, aproximadamente 12 horas de intervalo.

**Tabela 2.** Recomendação de dose para pacientes acima de seis anos

Idade/peso	Dose da manhã (2 comprimidos)	Dose da noite (1 comprimido)
Pacientes de 6 a <12 anos com peso <30 Kg	50 mg elexacaftor/25 mg tezacaftor/37,5 mg ivacaftor	Ivacaftor 75 mg
Pacientes de 6 a <12 anos com peso ≥30 Kg	50 mg elexacaftor/25 mg tezacaftor/37,5 mg ivacaftor	Ivacaftor 150 mg
Pacientes ≥12 anos	100 mg elexacaftor/50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor	Ivacaftor 150 mg

**Contraindicações:** ELX/TEZ/IVA não deve ser administrado a pacientes alérgicos a elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor ou qualquer outro componente do medicamento.

**Precauções:** ELX/TEZ/IVA deve ser usado com cautela por pacientes com doença hepática pré-existente e somente se os benefícios esperados superarem os riscos. Caso seja utilizado por esses pacientes, eles devem ser monitorados após o início do tratamento. Além disso, recomenda-se avaliação de transaminases e bilirrubina para todos os pacientes antes do início do tratamento, mensalmente nos primeiros 6 meses, a cada 3 meses nos 6 meses seguintes e anualmente depois disso. 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 medidas imediatamente. A dosagem deve ser interrompida se ALT ou AST >5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), ou ALT ou AST >3 vezes o LSN com bilirrubina total >2 vezes o LSN.

Além disso, para pacientes que utilizam contraceptivos hormonais e desenvolvem erupção cutânea, deve-se considerar a descontinuação do tratamento com ELX/TEZ/IVA e dos contraceptivos hormonais. Quanto às possíveis interações medicamentosas, não se recomenda o uso concomitante de grânulos de ELX/TEZ/IVA com indutores potentes de CYP3A, e a dose dos grânulos de ELX/TEZ/IVA deve ser reduzida quando usada concomitantemente com inibidores moderados ou potentes de CYP3A. Exames

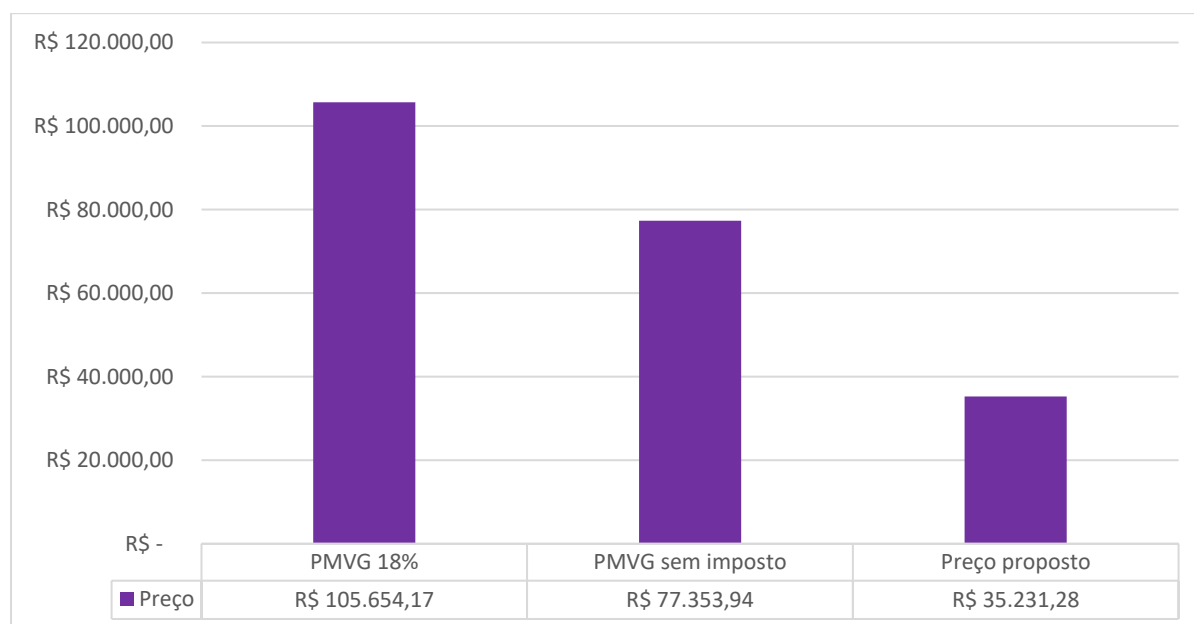
oftalmológicos iniciais e de acompanhamento também são recomendados para pacientes pediátricos que iniciam tratamento com ELX/TEZ/IVA.

**Eventos adversos:** Os eventos adversos 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 dos medicamentos foi obtido na lista publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), utilizando o preço máximo de venda ao governo (PMVG) como referência. O preço proposto é o mesmo já efetuado para o medicamento em contrato com o Ministério da Saúde, e que significa um desconto de 66,6% sobre o PMVG 18% e 26,8% sobre o PMVG sem imposto (importação direta) (**Figura 13**). 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**.

**Figura 13.** Preço de lista e preços propostos de ELX/TEZ/IVA



ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

## 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 com seis anos ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva.

### 4.2 Métodos

#### 4.2.1 Pergunta de pesquisa

Foi estabelecida a seguinte pergunta: “O uso de ELX/TEZ/IVA é eficaz e seguro em pacientes com FC com idade igual ou superior a seis anos, com variantes não-F508del responsivas, em comparação ao MCS ou ivacaftor?”

Para a revisão da literatura, a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato PICOS (População, Intervenção, Comparador, *Outcomes* [Desfechos], *Studies* [Tipos de estudo]) (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Pergunta estruturada no formato PICOS

<b>P</b>	População	Crianças com fibrose cística com idade igual ou superior a seis anos sem variante F508del e com pelo menos uma variante não-F508del considerada responsiva ao ELX/TEZ/IVA (108)
<b>I</b>	Intervenção	ELX/TEZ/IVA
<b>C</b>	Comparador	Placebo, MCS ou ivacaftor na indicação coberta pelo SUS
<b>O</b>	<i>Outcomes</i> (Desfechos)	Desfechos críticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida</li> <li>• Função pulmonar (ppVEF1)</li> <li>• Função da proteína CFTR (cloro no suor)</li> <li>• Qualidade de vida relacionada à saúde</li> </ul> Desfechos importantes:

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas respiratórios</li> <li>• Exacerbações pulmonares</li> <li>• Colonização bacteriana dos pulmões</li> <li>• Frequência e gravidade de infecções agudas</li> <li>• Necessidade de hospitalização e outros tratamentos</li> <li>• Tolerância/capacidade ao exercício</li> <li>• Índice de massa corporal (IMC) e peso corporal</li> </ul> <p>Desfechos de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos (EA) de qualquer grau</li> <li>• EAs sérios</li> <li>• Descontinuação do tratamento devido a EA</li> </ul>
S	<p><i>Studies</i> (Tipos de estudo)</p>	<p>Revisão sistemática (com ou sem metanálise); ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos quase randomizados; ensaios clínicos não randomizados; ensaios clínicos de braço único; coortes prospectivas e/ou retrospectivas com ou sem grupo controle; estudo caso-controle; séries de casos; e relatos de casos.</p>

Como a pergunta de pesquisa visava avaliar uma intervenção de saúde para uma doença rara, os desenhos de estudo mais apropriados são revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, quase-randomizados, não randomizados, coortes prospectivas ou retrospectivas com ou sem grupo controle e estudos caso-controle. Devido às limitações inerentes à raridade das variantes não-F508del, séries de casos e relatos de caso foram considerados para inclusão. Seguindo a lógica de hierarquização da evidência, 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 pacientes com FC com idade igual ou superior a seis anos, que tenham dois alelos de variantes não-F508del, com pelo menos uma variante considerada responsiva ao ELX/TEZ/IVA segundo a Anvisa (108);
- Estudos que avaliaram o uso da terapia tripla ELX/TEZ/IVA (ELX/TEZ/IVA pela manhã e ivacaftor à noite);
- Estudos que avaliaram pelo menos um dos desfechos considerados na pergunta PICOS (**Tabela 3**);
- Revisão sistemática (com ou sem meta-análise); ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos quase-randomizados; ensaios clínicos não randomizados; ensaios clínicos de braço único; coortes prospectivas e/ou retrospectivas com ou sem grupo controle; caso-controle; séries de casos; e relatos de caso.

### 4.2.2.2 Critérios de exclusão

- Estudos *in vitro*;
- 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 termos MeSH (*Medical Subject Headings*) e sinônimos correlatos (*entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. Além disso, foram utilizadas as possíveis variações gráficas em inglês britânico e americano para aumentar a sensibilidade da busca. A busca foi realizada em 25 de novembro 2025 nas seguintes bases: 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 para comparadores e desfechos não foram incluídos na estratégia original, para torná-la mais sensível e menos específica. As estratégias estão apresentadas no **Apêndice I**.

#### 4.2.4 Seleção dos estudos

Os registros obtidos das bases 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 analisando título e resumo e depois os 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, aplicada de forma independente por dois revisores. Os dados extraídos consideraram: (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 (quando aplicável); (iv) desfechos avaliados; (v) resultados da intervenção vs. comparador (quando aplicável) para cada desfecho; (vi) qualidade metodológica; e (vii) limitações. Os dados dos dois revisores foram comparados para garantir a precisão da extração. Diferenças foram resolvidas por consenso.

#### 4.2.6 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando as ferramentas: AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2*) (206) para revisões sistemáticas; RoB 2.0 (*Risk of Bias version 2.0*) (207) para ensaios clínicos randomizados; ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*)

para ensaios clínicos não randomizados (208); e *NewCastle Ottawa* para estudos observacionais (209).

#### 4.2.7 Avaliação da certeza da evidência

A qualidade da evidência foi graduada segundo o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Os desfechos foram classificados como alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios para rebaixamento da qualidade (“Risco de viés”, “Viés de publicação”, “Evidência indireta”, “Imprecisão”, “Heterogeneidade” e “Incoerência”) (210).

### 4.3 Resultados

#### 4.3.1 Seleção dos estudos incluídos

Conforme mostrado na **Figura 14**, a busca inicial encontrou 725 referências únicas. Após a revisão de títulos e resumos, 85 estudos atenderam aos critérios de inclusão e sete foram incluídos na revisão. Uma tabela com as publicações excluídas após leitura do texto completo e os motivos da exclusão pode ser encontrada no **Apêndice III**. Além disso, a busca manual identificou um estudo que atendeu à pergunta de pesquisa. Assim, oito estudos foram incluídos nesta revisão sistemática: uma revisão sistemática; dois ensaios clínicos; e cinco estudos observacionais.

A revisão sistemática com meta-análise de Lupas et al. (2024) (192) incluiu estudos observacionais como séries de casos, relatos de caso e estudos de coorte. Deve-se observar que duas publicações incluídas por Lupas et al. (2024) (192) foram descritas em detalhes neste relatório por apresentarem outros desfechos não avaliados na revisão sistemática. Além disso, a revisão incluiu estudos que avaliaram pacientes com variantes não incluídas na indicação aprovada pela Anvisa (108). Esses resultados não são apresentados neste relatório.

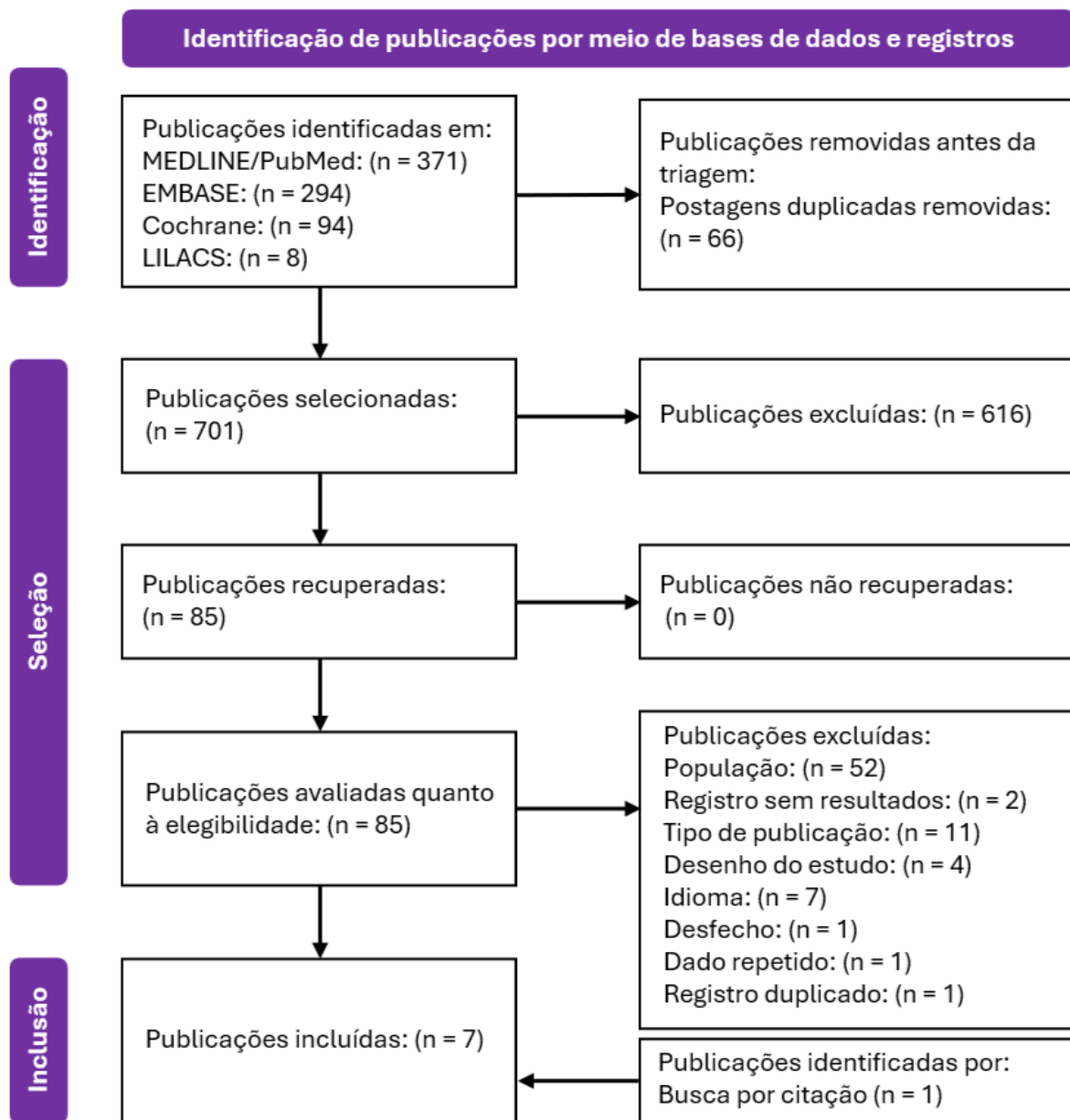
Estudos primários foram incluídos e descritos caso não tenham sido incluídos na revisão sistemática de Lupas et al. (2024) (192). O ensaio clínico randomizado de fase 3, VX21-445-124, foi um estudo internacional no qual ELX/TEZ/IVA foi comparado ao placebo no tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis anos com pelo menos uma das 18 variantes não-F508del responsivas (138,139). O ensaio clínico aberto NCT03506061 (195) foi conduzido nos Estados Unidos e avaliou pacientes com idade  $\geq 12$  anos com pelo menos uma variante N1303K.

Foram incluídos três estudos de coorte, dois retrospectivos realizados nos Estados Unidos e um prospectivo na França. Nos EUA, Cromwell et al. (2024) (193) avaliaram mais de 800 pacientes com idade igual ou superior a seis anos com variantes não-F508del, e VX22-CFD-016 (138) avaliou mais de 400 pacientes na mesma faixa etária com pelo menos uma variante não-F508del responsiva ou uma das cinco variantes de *splicing* não canônicas da *CFTR*. Burgel et al. (2023) (128) e (2024) (129) avaliaram pacientes do programa de uso compassivo francês. Deve-se observar que ambas as publicações de Burgel et al. (2023) (128) e (2024) (129) foram incluídas, pois a publicação de 2023, incluída na revisão sistemática de Lupas et al. (2024) (192), apresenta dados sobre transplante pulmonar que não foram descritos na publicação de 2024. Dois estudos pré-pós também foram incluídos, um do Reino Unido (211) e outro da Itália (212).

A série de casos de Canan et al. (2024) (194) foi incluída como evidência adicional, por já ter sido incluída por Lupas et al. (2024) (192). Esta série de casos descreve a evolução de quatro pacientes adultos brasileiros com uma variante N1303K e outra variante não-F508del tratados com ELX/TEZ/IVA por 12 semanas.

As principais características e resultados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática estão descritos na **Tabela 4**.

**Figura 14.** Fluxograma Prisma



Fonte: Adaptado de Page et al., 2021 (213).

**Tabela 4.** Principais características e resultados dos estudos incluídos

Autor, ano (país)	Desenho do estudo; local e tempo de acompanhamento	População	Tamanho da amostra (n)	Resultados
Lupas et al., 2024 (192)	Revisão sistemática	Pacientes com FC com pelo menos uma variante não-F508del	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento no ppVEF1 nos estudos N1303K, G85E e D1152H</li> <li>• Redução na concentração de cloro no suor nos estudos N1303K, G85E*</li> </ul>
VX21-445-124 (138,139)	<p>Ensaio clínico randomizado</p> <p>Áustria, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Hungria, Itália, Noruega, Polônia, Portugal, Espanha, Suécia, Suíça e Tchêquia</p> <p>24 semanas</p>	Pacientes com FC $\geq 6$ anos com pelo menos uma variante não-F508del responsiva	<p>ELX/TEZ/IVA (n=205)</p> <p>Placebo (n=102)</p>	<p>Eficácia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferença média de 9,2% (IC95% 7,2 a 11,3%; <math>p &lt; 0,0001</math>) no ppVEF1 entre ELX/TEZ/IVA e placebo</li> <li>• -28,3 mmol/L (IC95% 32,1 a 24; <math>p &lt; 0,0001</math>) no cloro do suor após ELX/TEZ/IVA</li> </ul> <p>Qualidade de vida</p> <p>Diferença média de 19,5 pontos (IC95% 15,5 a 23,5; <math>p &lt; 0,0001</math>) no CFQ-R** entre ELX/TEZ/IVA e placebo</p> <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EA emergentes: 94,1% ELX/TEZ/IVA e 95,1% placebo</li> <li>• EA graves: 8,8% ELX/TEZ/IVA vs. 14,7% placebo</li> <li>• 12,2% descontinuaram ELX/TEZ/IVA por EA</li> <li>• 2,4% descontinuaram ELX/TEZ/IVA por EA</li> </ul>
NCT03506061(195)	<p>Ensaio clínico de braço único</p> <p>Estados Unidos</p> <p>28 dias de ELX/TEZ/IVA seguidos por 28 dias sem ELX/TEZ/IVA</p>	Pacientes com FC $\geq 12$ anos com pelo menos uma variante N1303K e uma variante CFTR de função mínima	ELX/TEZ/IVA (n=20)	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• +9,5% (IC95% 6,7 a 12,3%; <math>p &lt; 0,001</math>) ppVEF1</li> <li>• -1,1 mmol/L (IC95% -5,3 a 3,1; <math>p = 0,61</math>) cloro no suor</li> <li>• +20,8 pontos (IC95% 11,9 a 29,8; <math>p &lt; 0,001</math>) no domínio respiratório do CFQ-R**</li> <li>• +0,4 Kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,2 a 0,7; <math>p = 0,0017</math>)</li> </ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 70% tiveram pelo menos um EA</li> <li>• Um EA grave no período pós-ELX/TEZ/IVA possivelmente relacionado à retirada do medicamento</li> </ul>

Autor, ano (país)	Desenho do estudo; local e tempo de acompanhamento	População	Tamanho da amostra (n)	Resultados
Programa francês de uso compassivo (128,129)	Coorte prospectiva (comparação antes e depois) França 4-6 semanas	Pacientes com FC ≥6 anos com duas variantes não-F508del.	ELX/TEZ/IVA  (n = 479 pacientes com qualquer gravidade n = 84 pacientes com doença pulmonar avançada ≥12 anos)	<p>Eficácia:</p> <p>Respondedores com variante aprovada pela FDA na época</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• +11,1% (IC95% 8,4 a 13,7%; p&lt;0,001) ppVEF1</li> <li>• -44,5 mmol/L (IC95% -39,1 a -49,8; p&lt;0,001) cloro no suor</li> <li>• +1,6 Kg (IC95% 1,2 a 2,1; p = NR)</li> </ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6% apresentaram erupção cutânea</li> <li>• 3% dor de cabeça ou sintomas leves de saúde mental</li> </ul> <p><u>Grupo de pacientes com doença pulmonar grave (n = 84)</u> 45 respondedores (não respondedores tinham duas variantes Classe I)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9/11 pacientes não foram mais considerados para lista de transplante pulmonar</li> <li>• 7/20 interromperam oxigenoterapia</li> <li>• 3/13 não precisaram mais de VNI</li> </ul>
Cromwell et al., 2024 (193)	Coorte retrospectiva Estados Unidos 12 meses	Pacientes com FC ≥6 anos com pelo menos uma variante não-F508del responsiva	ELX/TEZ/IVA (n=815)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• +3,4% (IC95% 2,1 a 4,6%) ppVEF1 para todos os pacientes</li> <li>• +4,6% (IC95% 2,8 a 6,4%) sem prescrição prévia de ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor</li> <li>• +7,3% (IC95% 4,3 a 10,3%) ppVEF1 para pacientes sem prescrição prévia e ppVEF1 de 40-90%</li> <li>• Redução na proporção de pacientes com baixo peso (7,3% vs. 4,8%); sem efeito sobre IMC</li> <li>• Taxa de exacerbação pré vs. pós ELX/TEZ/IVA: 0,55 (IC95% 0,38 a 0,79)</li> </ul>
VX22-CFD-016 (138)	Coorte retrospectiva Estados Unidos 12 meses	Pacientes com FC ≥6 anos com pelo menos uma variante não-F508del responsiva ou	ELX/TEZ/IVA (n=422)	<p>Eficácia</p> <p>Função pulmonar (ppVEF1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• +4,5% (IC95% 3,5 a 5,6%)</li> <li>• +6,1% (IC95% 4,4 a 7,8%) em pacientes sem tratamento</li> </ul>

Autor, ano (país)	Desenho do estudo; local e tempo de acompanhamento	População	Tamanho da amostra (n)	Resultados
		uma das 5 variantes de splicing não canônicas		prévio com moduladores <ul style="list-style-type: none"> <li>• +3,3% (IC95% 2,1 a 4,6%) em pacientes previamente tratados</li> </ul> IMC <ul style="list-style-type: none"> <li>• +0,7 Kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,4 a 0,9)</li> </ul> Exacerbações pulmonares <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução de risco de 53% (IC95% 42% a 62%) na taxa anualizada</li> </ul>
Fainardi et al., (2024) (212)	Estudo observacional Itália 2 meses	Pacientes com FC e variantes raras da <i>CFTR</i> não elegíveis para ELX/TEZ/IVA na Europa	ELX/TEZ/IVA (n=10)	Eficácia <ul style="list-style-type: none"> <li>• +8,0% (IIQ 3,5 a 12,7; p&lt;0,010) ppVEF1</li> <li>• -11,2 mmol/L (IIQ -1,7 a -34,0; p&lt;0,020) cloro no suor</li> <li>• +0,85 Kg/m<sup>2</sup> (IIQ 0 a 1,22; p&lt;0,020) IMC</li> <li>• +19,5 pontos (IIQ 6,3 a 29,2; p&lt;0,009) CFQ-R</li> <li>• -1,5 exacerbações (IIQ -2 a -1; p&lt;0,008)</li> </ul> 7/10 classificados como respondedores Segurança <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash (n=1), dor abdominal/diarreia (n=1); nenhuma descontinuação</li> </ul>
Hanger et al., (2024) (211)	Estudo observacional retrospectivo Reino Unido 6–12 meses	Pacientes adultos com FC e variantes não-F508del, não- <i>gating</i> , não-R117HC	TEZ/IVA (n=17), ELX/TEZ/IVA (n=9)	Eficácia <ul style="list-style-type: none"> <li>• TEZ/IVA: +4,39% (IC95% 1,05 a 7,73; p=0,01) ppVEF1 em 1 mês; +0,13%/semana (p=0,04) ao longo do tempo</li> <li>• ELX/TEZ/IVA: +9,26% (IC95% 4,81 a 13,71; p&lt;0,001) ppVEF1 em 1 mês; +0,29%/semana (p=0,005) ao longo do tempo</li> </ul> Redução do cloro no suor: TEZ/IVA -17,6 mmol/L (IC95% 1,5 a 33,8; p=0,022); ELX/TEZ/IVA -36,5 mmol/L (IC95% 6 a 54,5; p=0,018) IMC: TEZ/IVA +1,0 Kg/m <sup>2</sup> (p=0,002); ELX/TEZ/IVA sem mudança significativa Uso de antibiótico IV: TEZ/IVA reduziu de 8 para 0 dias/ano

Autor, ano (país)	Desenho do estudo; local e tempo de acompanhamento	População	Tamanho da amostra (n)	Resultados
				(p=0,036); ELX/TEZ/IVA sem mudança significativa Segurança • TEZ/IVA: 1 descontinuação temporária por função hepática • ELX/TEZ/IVA: 2 descontinuações temporárias (rash cutâneo, função hepática)
Canan et al., 2024 (194)	Série de casos Brasil 12 semanas	Pacientes adultos com FC, variante N1303K e um segundo alelo não-F508del	ELX/TEZ/IVA (n=4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• +10–17% ppVEF1</li> <li>• Redução &lt;20 mmol/L em todos os pacientes</li> <li>• +5,55 a 83,34 pontos no CFQ-R**</li> <li>• Todos relataram redução na tosse e produção de escarro</li> <li>• Redução no uso de antibióticos IV</li> <li>• +0,65 a 2,19 Kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Nenhum evento adverso relatado</li> </ul>

CFQ-R: Questionário de Fibrose Cística Revisado; EA: Evento Adverso; ELX/TEZ/IVA: elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor; FC: fibrose cística; IMC: índice de massa corporal; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IIQ: intervalo interquartil; ppVEF1: porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo; VNI: ventilação não invasiva.

\* Pacientes nos relatos para a variante D1152H já estavam usando moduladores da CFTR antes de iniciar ELX/TEZ/IVA.

\*\* Diferença clínica minimamente importante: 4 pontos

### 4.3.2 Revisão sistemática: Lupas et al. (2024) (192)

Lupas et al. desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise de relatos de caso, séries de casos, estudos observacionais e ensaios clínicos controlados randomizados com pacientes com FC portadores apenas de variantes não-F508del e tratados com ELX/TEZ/IVA. Os comparadores incluíram MCS, placebo e período pré-ELX/TEZ/IVA.

Foi realizada uma busca sistemática abrangente nas bases MEDLINE, Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, utilizando a plataforma Ovid, para identificar estudos que avaliassem a eficácia clínica da terapia com ELX/TEZ/IVA em pacientes com FC e variantes não-F508del, publicados entre 1º de janeiro de 2019 e 14 de maio de 2024. As etapas de busca e extração de dados foram realizadas por dois revisores de forma independente, com divergências resolvidas por discussão até consenso.

O risco de viés foi avaliado utilizando as ferramentas de avaliação de qualidade do *National Institutes of Health* para estudos antes-depois e séries de casos, e a ferramenta de avaliação crítica do *Joanna Briggs Institute* para relatos de caso. Foram identificados 20 estudos que atenderam aos critérios de inclusão: seis estudos antes-depois, sete séries de casos e sete relatos de caso.

#### 4.3.2.1 Características dos participantes

Nos estudos incluídos, foram identificados 164 indivíduos sem variante F508del com dados de desfechos clínicos relatados após tratamento com ELX/TEZ/IVA. Entre as variantes aprovadas pela Anvisa, duas foram avaliadas em pelo menos 10 indivíduos: N1303K (n = 49) e G85E (n = 17), e uma em cinco a nove indivíduos: D1152H (n = 8). A qualidade da evidência foi considerada boa no geral (disponível no material suplementar do artigo).

#### 4.3.2.2 Resultados de eficácia

A Tabela 5 apresenta os principais resultados dos estudos incluídos com variantes aprovadas pela Anvisa.

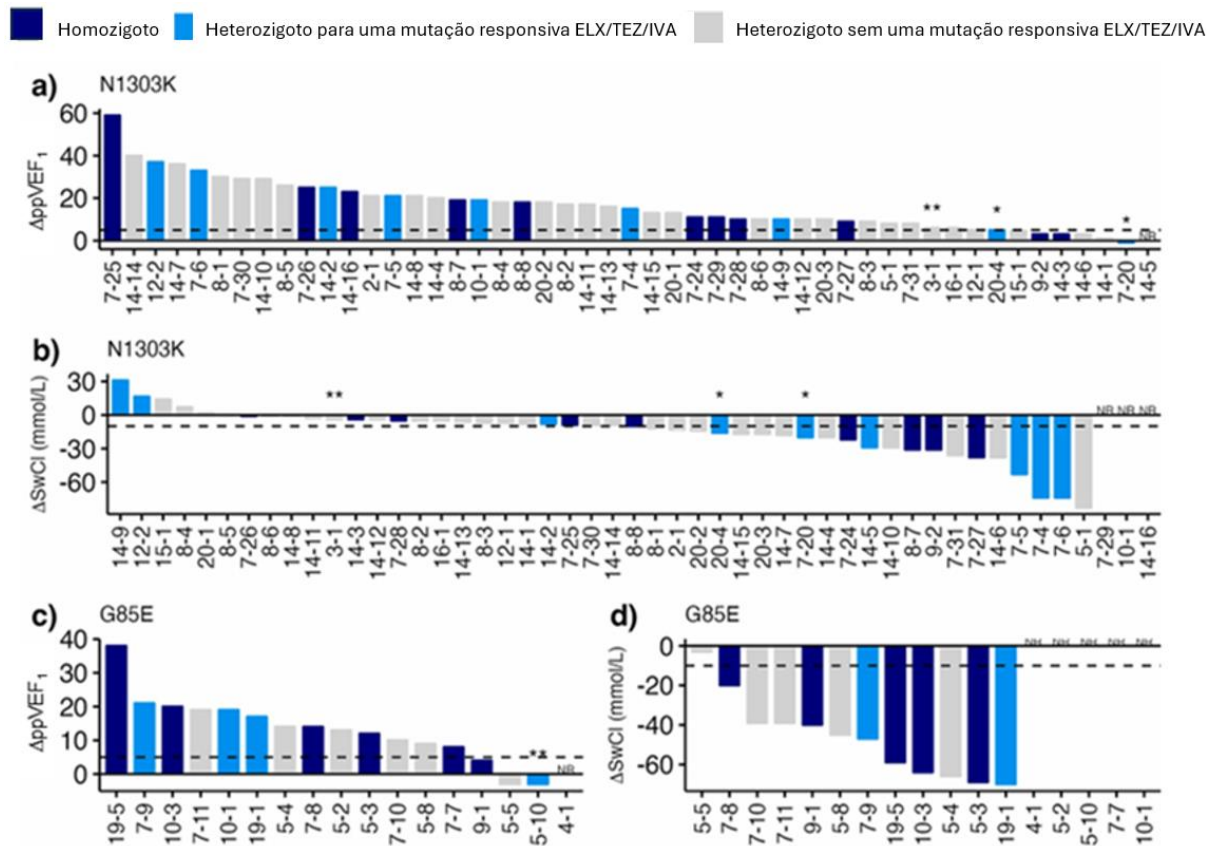
##### Desfecho crítico: Função pulmonar – ppVEF1

Para os estudos incluídos com pelo menos 10 indivíduos por variante tratados com ELX/TEZ/IVA, houve aumento mediano no ppVEF1 de 16% (IIQ 8 a 29%) entre indivíduos com a variante N1303K e 13,5% (IIQ 8 a 19%) entre aqueles com a variante G85E (**Figura 15**). Dos oito pacientes com a variante D1152H, sete apresentaram estabilização ou melhora. A maioria dos indivíduos já utilizava outro modulador da CFTR antes de iniciar ELX/TEZ/IVA (**Anexo II**).

##### Desfecho crítico: Função da proteína CFTR – Cloro no suor

Houve redução mediana na concentração de cloro no suor de 9 mmol/L (IIQ: -4 a -22 mmol/L) entre indivíduos com a variante N1303K e 46 mmol/L (IIQ: -39 a -66 mmol/L) entre aqueles com a variante G85E (**Figura 15**). A variação na concentração de cloro no suor foi relatada em dois relatos de caso da variante D1152H, com reduções de -8 e -9 mmol/L (**Anexo II**).

**Figura 15.** Alterações no ppVEF1 e cloro no suor para variantes da *CFTR* com pelo menos 10 indivíduos tratados com ELX/TEZ/IVA: N1303K (a-b) e G85E (c-d)



Notas: \*tratamento prévio com ivacaftor; \*\*tratamento prévio com tezacaftor/ivacaftor. A linha tracejada indica o limite para resposta: alteração absoluta no ppVEF1  $\geq$  5% ou redução no cloro no suor  $\geq$  10 mmol/L. Números no eixo horizontal referem-se ao ID do estudo conforme classificação dos autores – número do caso.

SwCl: concentração de cloro no suor; ppVEF1: porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo.

Fonte: Adaptado de Lupas et al., (2024) (192).

**Tabela 5.** Resumo dos resultados dos estudos incluídos por Lupas et al., 2024 (192) que avaliaram pacientes com variantes aprovadas pela Anvisa

Estudo	Desenho	Nº	Genótipos avaliados	Tempo de seguimento em ELX/TEZ/IVA (semanas)	Principais resultados
<b>Stekolchik et al., 2022 (214)</b>	Reporte de caso	1	G8+E3:M135E homozigoto	40	Resolução dos sintomas respiratórios crônicos e melhora nos níveis de cloro no suor
<b>Livnat et al., 2023 (164)</b>	Pré-pós	16	Não-F508del	variável, 8–30	<p>Pacientes previamente usando moduladores da CFTR (n = 8)</p> <p>ppVEF1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pré: 66,3% ± 25%</li> <li>• pós: 72,4% ± 29% (p = 0,058)</li> </ul> <p>Cloro no suor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pré: 113,0 mmol/L (IIQ 98 a 129)</li> <li>• pós: 64,0 mmol/L (IIQ 32 a 97; p = 0,018)</li> </ul> <p>Exacerbações pulmonares:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pré: 1,5 (IIQ 1,2 a 75)</li> <li>• pós: 0 (IIQ 0 a 0; p = 0,019)</li> </ul> <p>Dias de antibióticos (IV ou oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pré: 36 (IIQ 17 a 42)</li> <li>• pós: 0 (IIQ 0 a 0; p = 0,042)</li> </ul> <p>Sem alteração no IMC</p>
<b>Burgel et al., 2023 (128)</b>	Pré-pós	84	Não-F508del	variável, 4–6	O estudo francês de uso compassivo é descrito em detalhe em sua subseção específica
<b>Sadras et al., 2023 (215)</b>	Pré-pós	8	Não-F508del, com pelo menos	8	<p>ppVEF1 médio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• +18,4% em relação à linha de base</li> </ul> <p>Cloro no suor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sem diferença</li> </ul> <p>Índice de depuração pulmonar:</p>

Estudo	Desenho	Nº	Genótipos avaliados	Tempo de seguimento em ELX/TEZ/IVA (semanas)	Principais resultados
			uma N1303K		<ul style="list-style-type: none"> <li>-3,6 unidades IMC:</li> <li>+0,79 Kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Graeber et al., 2023 (216)</b>	Série de casos	2	G85E homozigoto, N1303K homozigoto	86	Estabilização rápida do estado clínico de ambos os pacientes, com melhora particular no ppVEF1% e no Índice de Depuração Pulmonar.
<b>Hanger et al., 2023 (211)</b>	Pré-pós	9	Não-F508del / <i>Gating</i> / R117H	24	ppVEF1 médio: <ul style="list-style-type: none"> <li>+9,26 (IC95% 4,81 a 13,71; p&lt;0,001)</li> </ul> Cloro no suor: <ul style="list-style-type: none"> <li>-36,5 (6–54,5) mmol/L (p=0,018)</li> </ul> Segurança: <p>Duas interrupções temporárias do tratamento (uma por aumento de enzimas hepáticas e outra por <i>rash</i>)</p>
<b>Leung et al., 2023 (217)</b>	Série de casos	202	M1101K homozigoto	24	Melhoras sustentadas na função pulmonar, frequência de exacerbações pulmonares, sintomas respiratórios e IMC após 6 meses de tratamento com ETI.
<b>Burgel et al., 2024 (129)</b>	Pré-pós	35	Não-F508del, com pelo menos uma N1303K	>4	O estudo francês de uso compassivo é descrito em detalhe em sua subseção específica
<b>Aluma et al., 2024 (218)</b>	Pré-pós	5	Não-F508del, com pelo	>24	ppVEF1 médio: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alteração mínima: 8</li> <li>Alteração máxima: 27</li> </ul>

Estudo	Desenho	Nº	Genótipos avaliados	Tempo de seguimento em ELX/TEZ/IVA (semanas)	Principais resultados
			menos uma I1234V		Cloro no suor (mmol/L): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração mínima: -12</li> <li>• Alteração máxima: -58</li> </ul> IMC (Kg/m <sup>2</sup> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração mínima: +0,2</li> <li>• Alteração máxima: +4,7</li> </ul> Índice de depuração pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração mínima: +2</li> <li>• Alteração máxima: -5,9</li> </ul>
<b>Pinto et al., 2024 (219)</b>	Pré-pós	5	Não-F508del	>4	Redução dos sintomas respiratórios, ganho de peso, aumento da função pulmonar e função da proteína CFTR
<b>Canan et al., 2024 (194)</b>	Série de casos	4	Não-F508del, com pelo menos uma N1303K	12	Por avaliar pacientes brasileiros, este estudo foi incluído como evidência adicional e descrito em uma subseção específica

CFTR: Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística; CXR: Radiografia de tórax; IMC: índice de massa corporal; IIQ: intervalo interquartil; IV: intravenoso; MRI: Ressonância Magnética; ppVEF1: percentual previsto do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.

Fonte: Adaptado de Lupas et al., 2024 (192)

### 4.3.3 Ensaio clínico randomizado VX21-445-124 (138,139)

O estudo VX21-445-124 foi um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança de ELX/TEZ/IVA em participantes canadenses e europeus com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva a ELX/TEZ/IVA. Participantes com variantes específicas cobertas por ivacaftor na União Europeia ou F508del não foram incluídos.

Os participantes tinham pelo menos uma das seguintes variantes: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P ou M1101K. Essas variantes foram selecionadas por serem as mais prevalentes na União Europeia e ainda não cobertas por moduladores da CFTR. Pelo menos um participante foi incluído para cada variante.

O estudo teve um período de triagem de 4 semanas e um período de tratamento de 24 semanas, seguido por um acompanhamento adicional de segurança de 4 semanas ou entrada em um estudo de extensão aberto (VX21-445-125, em andamento). Os participantes foram randomizados na proporção 2:1 para receber ELX/TEZ/IVA ou placebo, com randomização estratificada por ppVEF1, idade e genótipo *CFTR*.

#### 4.3.3.1 Características dos participantes

Trezentos e sete participantes foram randomizados para receber ELX/TEZ/IVA (n = 205) ou placebo (n = 102). Nove participantes (4,4%) descontinuaram prematuramente o tratamento com ELX/TEZ/IVA devido a um AE (2,4%), recusa (1,0%) ou gravidez (1,0%). Um resumo da disposição dos participantes é apresentado na **Tabela 6**. As características demográficas e clínicas dos participantes no início do estudo foram geralmente semelhantes entre os dois grupos de tratamento, incluindo ppVEF1, concentração de cloreto no suor, escore CFQ-R e parâmetros nutricionais. A maioria dos participantes tinha  $\geq 1$  variante de função residual, compreendendo 72,5% no grupo placebo e 73,7% no grupo ELX/TEZ/IVA.

**Tabela 6.** Resumo dos dados demográficos e características basais dos participantes no ensaio clínico randomizado VX21-445-124

	Placebo (n = 102)	ELX/TEZ/IVA (n = 205)
Sexo, n (%)		
Masculino	50 (49,0)	92 (44,9)
Feminino	52 (51,0)	113 (55,1)
Idade (anos), média (DP)		
Média (DP)	33,9 (16,4)	33,3 (15,9)
Mín., máx.	7.0, 87.3	6.3, 73.2
Categoria de idade no rastreamento, n (%)		
<18	20 (19,6)	44 (21,5)
≥18	82 (80,4)	161 (78,5)
Etnia, n (%)		
Hispânico ou Latino	3 (2,9)	8 (3,9)
Não hispânico ou latino	88 (86,3)	171 (83,4)
Não coletado por regulamentos locais	11 (10,8)	26 (12,7)
Raça, n (%) <sup>a</sup>		
Branco	87 (85,3)	172 (83,9)
Asiático	3 (2,9)	4 (2,0)
Outros	1 (1,0)	3 (1,5)
Não coletado por regulamentos locais	12 (11,8)	26 (12,7)
Região geográfica, n (%)		
América do Norte	10 (9,8)	14 (6,8)
Europa	92 (90,2)	191 (93,2)
Peso (Kg)		
Média (DP)	63,2 (16,7)	61,9 (18,5)
Mín., máx.	23,6, 102,0	19,0, 109,5
Altura (cm)		
Média (DP)	166,2 (13,6)	164,2 (14,7)
Mín., máx.	118,0, 187,0	116,5, 191,0
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		
Média (DP)	22,48 (4,16)	22,45 (4,60)
Mín., máx.	13,86, 38,87	13,38, 38,32
ppVEF <sub>1</sub> na linha de base, média (DP)		
<40	5 (4,9)	5 (2,4)

	Placebo (n = 102)	ELX/TEZ/IVA (n = 205)
≥40 até <70	47 (46.1)	99 (48.3)
≥70 até ≤90	38 (37.3)	78 (38.0)
>90	12 (11.8)	23 (11.2)
ppVEF1		
n	102	205
Média (DP)	68,1 (18,1)	67,5 (17,6)
Mín., máx.	34.0, 107.6	35.8, 108.7
Cloreto no suor (mmol/L)		
n	100	202
Média (DP)	75,2 (28,7)	79,5 (26,9)
Mín., máx.	13.0, 133.0	10.0, 126.0
CFQ-R RD		
n	102	202
Média (DP)	65,8 (21,3)	64,1 (20,7)
Mín., máx.	0.0, 100.00	11.1, 100.0

IMC: índice de massa corporal; CFQ-R: questionário revisado de fibrose cística; CFTR: gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; DP: desvio padrão; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; ppVEF1: porcentagem prevista do volume expiratório forçado em 1 segundo

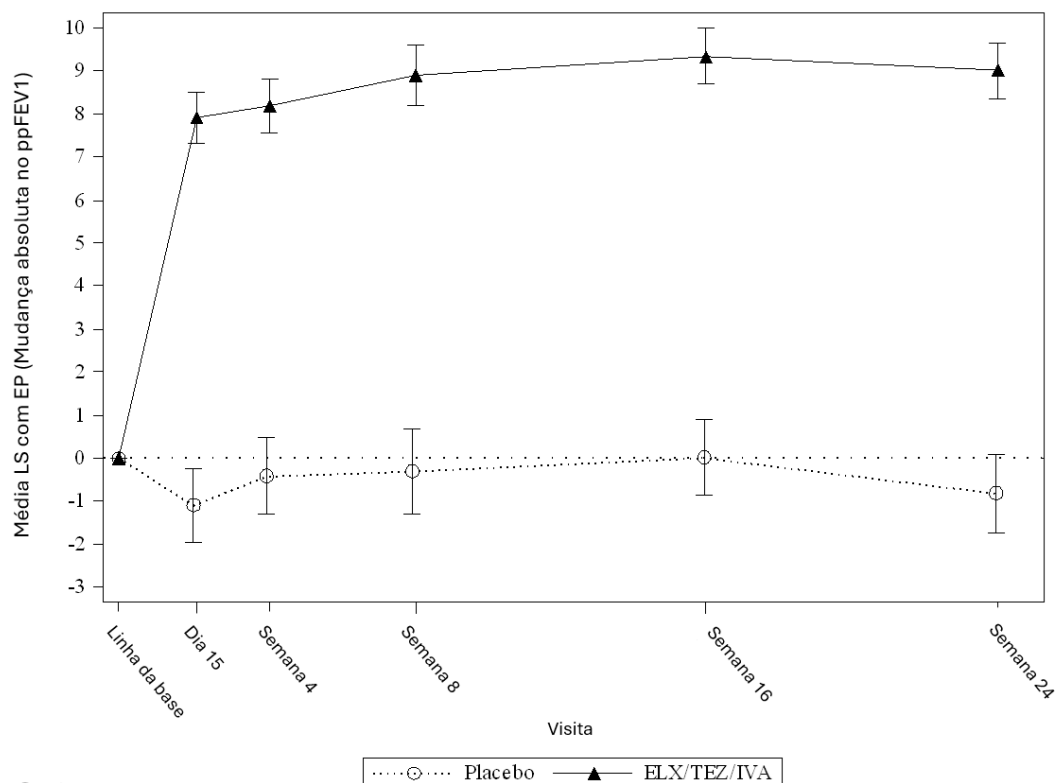
Fonte: Adaptado de Vertex, 2024 (213).

#### 4.3.3.2 Resultados de eficácia

##### Desfecho crítico: Função pulmonar – ppVEF1

O tratamento com ELX/TEZ/IVA resultou em melhora estatisticamente significativa no desfecho até a semana 24 em comparação ao placebo (diferença média de 9,2%; IC 95%: 7,2% a 11,3%;  $p < 0,0001$ ). Melhoras em ppVEF1 foram evidentes já no dia 15 e sustentadas até a semana 24 no grupo ELX/TEZ/IVA, sendo consistentemente maiores em relação à linha de base do que no grupo placebo ao longo do estudo (**Figura 16**). Resultados consistentes foram observados nas análises de subgrupos por idade na triagem, sexo e ppVEF1 basal.

**Figura 16.** Resultados da função pulmonar do estudo VX21-445-124

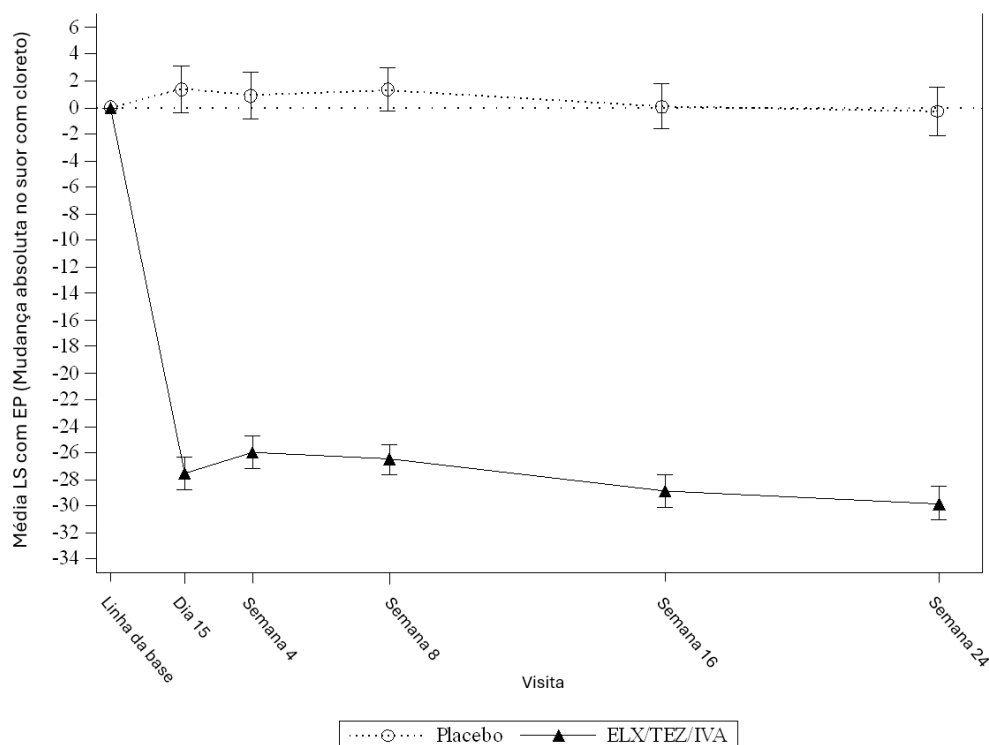


Fonte: Adaptado de Castellani et al. - aceite (138).

***Desfecho crítico: Função da proteína CFTR – Cloreto no suor***

O tratamento com ELX/TEZ/IVA resultou em melhora significativa neste desfecho até a 24<sup>a</sup> semana de acompanhamento em comparação ao placebo; a diferença média em relação à linha de base até a semana 24 foi de 28,3 mmol/L (IC 95%: 32,1 a 24,5 mmol/L;  $p < 0,0001$ ). Assim como no desfecho anterior, a melhora foi evidente a partir do dia 5 de tratamento e sustentada até a semana 24 (**Figura 17**).

**Figura 17.** CFTR function results from study VX21-445-124



Source: Adapted from Castellani et al. – aceito (138)

***Desfecho crítico: Qualidade de vida – pontuação respiratória CFQ-R***

O tratamento com ELX/TEZ/IVA resultou em uma melhora significativa nesta pontuação em comparação ao placebo até a semana 24, com uma diferença média de 19,5 pontos (IC 95%; 15,5 a 23,5 pontos;  $p < 0.0001$ ), o qual foi evidente no dia 15 e sustentado até a semana 24.

***Desfecho importante: exacerbações pulmonares***

A razão das taxas para exacerbações pulmonares entre placebo e ELX/TEZ/IVA foi 0,28 (0,15 a 0,51;  $p < 0,0001$ ).

***Desfechos importantes: status nutricional***

Tratamento com ELX/TEZ/IVA resultou no aumento do IMC e do peso em relação a linha base **Tabela 7**.

**Tabela 7.** Resultados de IMC e peso do estudo VX21-445-124

Ponto final	Estatística	Placebo (n = 102)	ELX/TEZ/IVA (n = 205)
Mudança absoluta na pontuação z no IMC na semana 24	n	102	196
	Média LS (EP)	0.35 (0.09)	0.81 (0.07)
	IC 95% da média LS	(0.16 to 0.53)	(0.68 to 0.94)
	Diferença média LS, IC 95%	-	0.47 (0.24 to 0.69)
	Valor P	-	<0.0001
Mudança absoluta na pontuação z no peso na semana 24	N	102	196
	Média LS (EP)	1.2 (0.03)	2.4 (0.2)
	IC 95% da média LS	(0.6 to 1.7)	(2.1 to 2.8)
	Diferença média LS, IC 95%	-	1.3 (0.6 to 1.9)
	Valor P	-	<0.0001

Source: Adapted from Castellani et al. – aceite (138)

#### 4.3.3.3 Resultados de segurança

ELX/TEZ/IVA foi seguro e bem tolerado ao longo de 24 semanas. Os resultados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido, e a incidência de EAs emergentes do tratamento foi semelhante nos grupos ELX/TEZ/IVA e placebo (94,1% e 95,1%, respetivamente). Os EAs emergentes do tratamento mais comuns foram geralmente consistentes com as manifestações e complicações comuns da FC. A maioria dos participantes no grupo ELX/TEZ/IVA apresentou EAs emergentes do tratamento de gravidade leve (41,5%) ou moderada (44,9%).

EAs sérios ocorreram em 18 (8,8%) participantes no grupo ELX/TEZ/IVA e em 15 (14,7%) participantes no grupo placebo. Vinte e cinco (12,2%) participantes no grupo ELX/TEZ/IVA tiveram EAs que levaram à interrupção do tratamento, e cinco (2,4%) participantes no grupo ELX/TEZ/IVA descontinuaram o tratamento devido a EAs. Um (0,5%) participante no grupo ELX/TEZ/IVA teve um EA grave de adenocarcinoma de pulmão que levou à morte, mas não foi considerado relacionado ao tratamento. Não houve achados notáveis em outras avaliações laboratoriais, eletrocardiogramas ou sinais vitais.

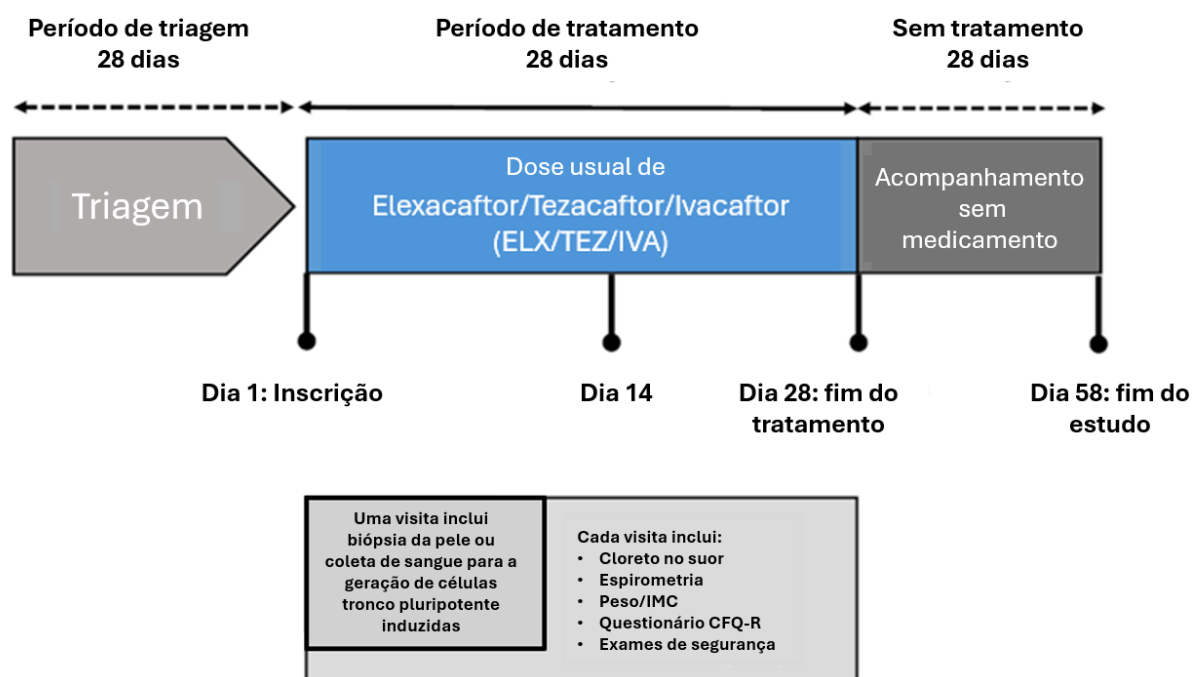
#### 4.3.4 Ensaio clínico: NCT03506061 (195)

Solomon et al. conduziram um ensaio clínico aberto, de braço único (NCT03506061) para avaliar a eficácia e a segurança da terapia com ELX/TEZ/IVA em pessoas com FC e a variante N1303K. Antes do início do ensaio clínico, a resposta da variante foi verificada em um teste funcional realizado na biópsia de pele de uma pessoa com o genótipo N1303K-W1282X.

Após esta fase, o ensaio clínico foi realizado em dois centros de FC nos Estados Unidos, com participantes encaminhados a partir de 15 centros em 13 estados. Os participantes tinham 12 anos de idade ou mais, com pelo menos uma cópia da variante N1303K e uma segunda variante de função mínima. Os participantes deveriam ter espirometria metodologicamente aceitável, estar clinicamente estáveis e sem exacerbações recentes por pelo menos 4 semanas antes da triagem e da primeira dose do medicamento. Os participantes receberam o medicamento por via oral durante 28 dias: dois comprimidos pela manhã (100 mg + 50 mg + 75 mg de ELX/TEZ/IVA) e um comprimido à noite (150 mg de ivacaftor).

As visitas do estudo ocorreram na triagem (até 28 dias antes do início do estudo), no início do estudo (Dia 1), no Dia 14, no Dia 28 (fim do tratamento) e no Dia 56 (período sem medicamento) (**Figura 18**). A primeira administração do medicamento ocorreu sob avaliação clínica na visita basal. Um acompanhamento telefônico avaliou os EAs no Dia 7. O desfecho primário do estudo foi a alteração média no cloreto no suor a partir do valor basal. Os desfechos secundários foram as alterações no ppVEF, CFQ-R, IMC e peso após a terapia com ELX/TEZ/IVA.

**Figura 18.** Desenho do ensaio clínico NCT03506061

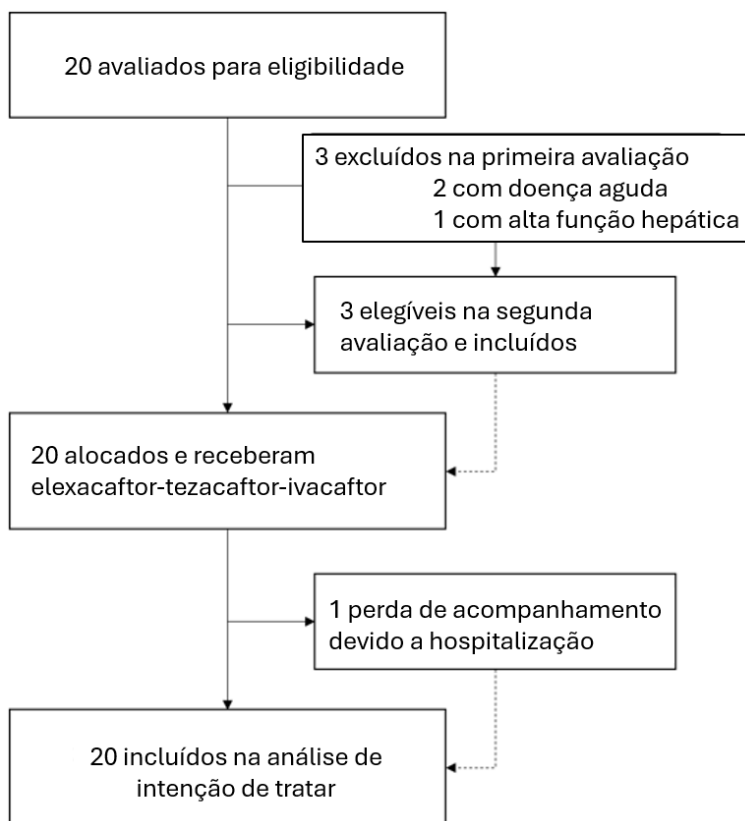


CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; IMC: índice de massa corporal  
 Fonte: Adaptado de Solomon et al, 2024 (195).

#### 4.3.4.1 Características dos participantes

Vinte participantes foram incluídos. A aderência foi considerada superior a 99% (apenas um participante se esqueceu de tomar duas doses). Dos 20 participantes, 19 (95%) concluíram o estudo até o Dia 56. Todos os 20 participantes foram incluídos nas análises dos desfechos primários e secundários. Um participante desistiu após o Dia 28 devido a uma doença que exigiu hospitalização e não completou a visita de acompanhamento do Dia 56 (**Figura 19**).

**Figura 19.** Fluxograma do ensaio clínico NCT03506061



Fonte: adaptado de Solomon et al, 2024 (195).

Os dados sociodemográficos e as características clínicas dos participantes no valor basal (ou "no início do estudo") estão resumidos na **Tabela 8**. Todos os participantes tinham insuficiência pancreática, 13 (65%) tinham ppVEF1  $\geq 75\%$  e a concentração média de cloreto no suor foi de  $109 \pm 9$  mmol/L.

**Tabela 8.** Características clínicas e sociodemográficas do ensaio NCT03506061

Características	Participantes (N = 20)
Idade média, anos (DP)	25 (11)
Idade, anos, n (%)	
12 a 17	8 (40)
18 ou mais	12 (60)
Sexo, n (%)	
Feminino	10 (50)
Masculino	10 (50)
Raça, n (%)	
Asiático	0
Americanos nativos	0
Afro-Americanos	0

Características	Participantes (N = 20)
Americanos nativos ou nativos do Alaska	0
Negros ou Afro-Americanos	0
Nativos do Havaí ou outras ilhas pacíficas	0
Outros	1 (5)
Mais de uma raça	1 (5)
Branços	18 (90)
Etnia, n (%)	
Hispanicos ou Latinos	2 (10)
Não Hispanicos ou Latinos	18 (90)
Histórico clínico de fibrose cística, n (%)	
Insuficiência Pancreática	20 (100)
Diabetes relacionada a fibrose cística	4 (20)
Sinusite crônica	12 (60)
ppVEF1 médio, n (%)	
<50%	4 (20)
50 a 74%	3 (15)
≥75%	13 (65)
Cloreto no suor médio, (DP)	109 (9)

DP: desvio padrão; ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo  
 Fonte: adaptado de Solomon et al, 2024 (195).

#### 4.3.4.2 Resultados de eficácia

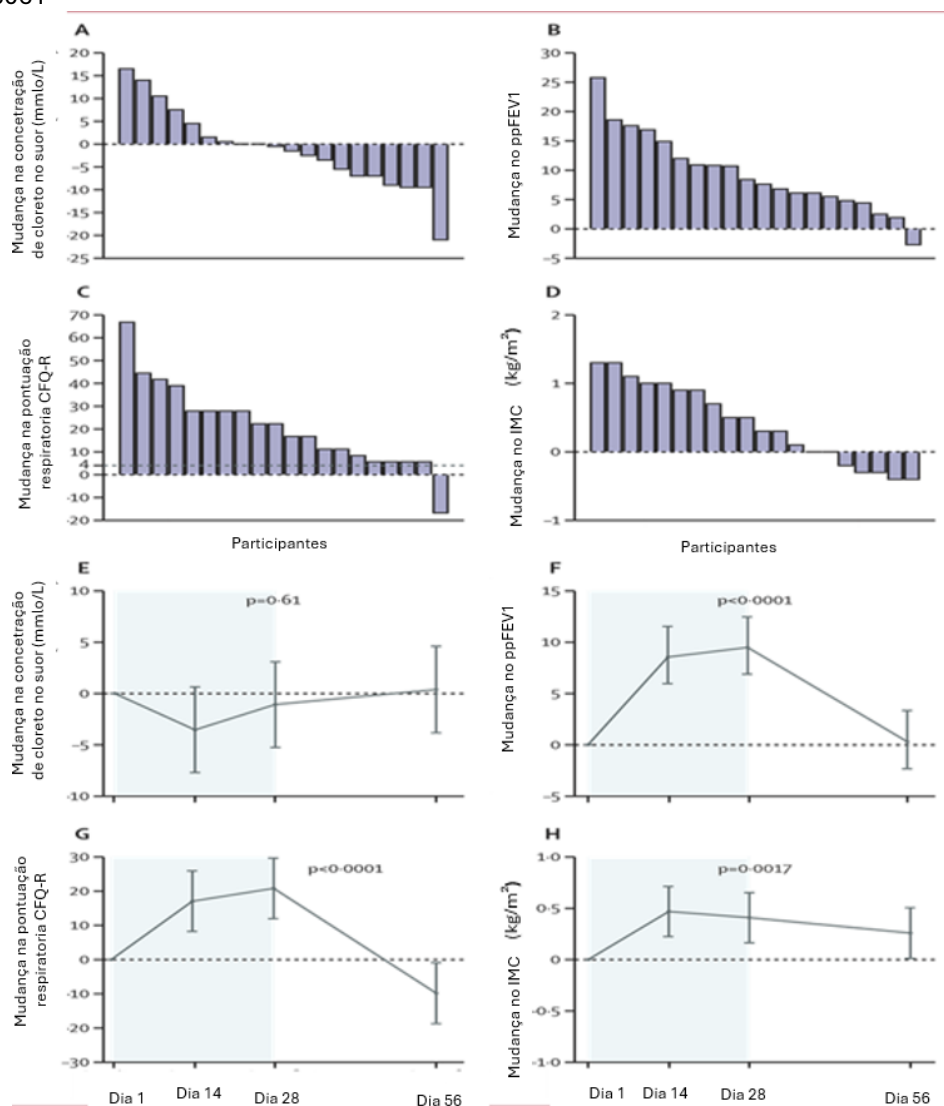
##### Desfecho crítico: Função pulmonar – ppVEF1

Houve uma melhora significativa no ppVEF1 dos pacientes, passando de 75,8% (IC 95%: 73,3% a 78,3%) no início para 85,3% (IC 95%: 82,8% a 87,8%) no Dia 28 de tratamento, uma diferença de 9,5% (IC 95%: 6,7% a 12,3%) (**Tabela 9**). A maioria dos participantes (n = 19; 95%) apresentou melhora no ppVEF1, sendo que 15 (75%) tiveram pelo menos 5% de melhora em relação ao valor inicial (**Figura 20**). No dia 56, após o período de *washout*, houve regressão para valores semelhantes aos do início para a maioria dos participantes (**Figura 20**).

##### Desfecho crítico: Função da proteína CFTR – Cloreto no suor

O tratamento com ELX/TEZ/IVA não resultou em redução significativa na concentração de cloreto no suor do início até o dia 28 (redução média: 1,1 mmol/L; IC 95%: -5,3 a 3,1) (**Figura 20**).

**Figura 20.** Pontos de eficácia comparados ao início, por paciente e ao longo do tempo do estudo NCT03506061



CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; IMC: índice de massa corporal; ppVEF1: Percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo

Nos gráficos E, F, G e H, a parte azul denota o tratamento com ELX/TEZ/IVA.

Fonte: Adaptado de Solomon et al, 2024 (195).

### Desfecho crítico: Qualidade de vida – Escore respiratório CFQ-R

Os escores do domínio respiratório do CFQ-R melhoraram em média 20,8 pontos (IC 95%: 11,9 a 29,8) (**Figura 20 e Tabela 9**), com 19 participantes (95%) apresentando melhorias positivas nos escores do domínio respiratório do CFQ-R, todos com benefício igual ou superior à diferença mínima clinicamente importante de 4 pontos ou mais. Após o período de *washout*, o desfecho do domínio respiratório do CFQ-R regrediu para valores semelhantes aos do início para a maioria dos participantes (**Figura 20**).

### Desfecho importante: Estado nutricional

O IMC aumentou em 0,4 Kg/m<sup>2</sup> (IC95%: 0,2 a 0,7 Kg/m<sup>2</sup>) e o peso aumentou em 1,0 Kg (IC95%: 0,4 a 1,7 Kg) no dia 28 em comparação ao início. Além disso, a maioria dos participantes (n = 15; 75%) apresentou melhorias no IMC e dez (50%) tiveram ganho de peso superior a 1 Kg no dia 28. No dia 56, ambos os desfechos regrediram para valores semelhantes aos do início na maioria dos participantes (**Figura 20**).

**Tabela 9.** Médias e diferenças do modelo de efeitos mistos dos desfechos no dia 28 do estudo NCT03506061

	Linha base (dia 1)	Final do tratamento (dia 28)	Diferença dos mínimos quadrados*	p
ppVEF1 (%)	75,8 (73,3 a 78,3)	85,3 (82,8 a 87,8)	9,5 (6,7 a 12,3)	<0,0001
Concentração de cloreto no suor (mmol/L)	109 (105,6 a 112,4)	107,9 (104,5 a 111,3)	-1,1 (-5,3 a 3,1)	0,61
CFQ-R domínio respiratório	60,6 (54,6 a 66,5)	81,4 (75,5 a 87,3)	20,8 (11,9 a 29,8)	<0,0001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	22,1 (21,9 a 22,3)	22,5 (22,3 a 22,7)	0,4 (0,2 a 0,7)	0,0017

CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; IMC: índice de massa corporal; ppVEF1: Percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo

Valores em parênteses se referem ao intervalo de confiança 95%

Fonte: Adaptado de Solomon et al, 2024 (195).

#### 4.3.4.3 Resultados de segurança

Quatorze participantes (70%) apresentaram pelo menos um EA. A maioria dos EAs foi leve (60%) ou moderado (5%). Todos os eventos leves ou moderados foram resolvidos durante o período do estudo. Durante o tratamento, nenhum participante apresentou elevação de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase ou bilirrubina total superior a três vezes o limite superior da normalidade (**Tabela 10**).

Um EA grave ocorreu em um paciente após o 28º dia de tratamento. Esse EA foi uma hospitalização atribuída a pneumonia, resultando em exacerbação pulmonar e possível síndrome de retirada do modulador. Não houve óbitos entre os participantes do estudo e nenhum participante interrompeu o tratamento devido a EAs.

**Tabela 10.** Eventos adversos ocorridos durante o acompanhamento no estudo NCT03506061

	Total (N = 20)	Até o dia 28 (tratamento ativo; n = 20)	Dia 28-56 (período de <i>washout</i> ; n = 19)
Qualquer EA, n (%)	14 (70)	10 (50)	8 (42)
Gravidade, n (%)			
Leva	12 (60)	10 (50)	6 (32)
Moderado	1 (5)	0	1 (5)
Grave	1 (5)	0	1 (5)
EAs mais comuns, n (%)			
Infecção das vias aéreas superiores	4 (20)	4 (20)	0
Dor de cabeça	3 (15)	3 (15)	0
Dores no corpo	2 (10)	1 (5)	1 (5)
Produção aumentada de escarro	2 (10)	2 (10)	0
Congestão nasal	2 (10)	1 (5)	1 (5)
Dor nas articulações	2 (10)	1 (5)	1 (5)
Fadiga	2 (10)	2 (10)	0
Tosse aumentada	2 (10)	2 (10)	0

EA: eventos adversos

Fonte: Adaptado de Solomon et al, 2024 (195).

#### 4.3.5 Programa de uso compassivo francês: Burgel et al. (2023) (128)e (2024) (129)

Burgel et al. avaliaram os resultados dos pacientes que participaram do programa francês de uso compassivo. A primeira publicação, de 2023, descreve os resultados dos primeiros 84 pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e doença pulmonar grave, definida como ppVEF1 <40% e/ou em avaliação para transplante pulmonar. Após essa primeira avaliação, o estudo foi ampliado para incluir todos os pacientes a partir de seis anos com variantes não-F508del, independentemente da gravidade da doença.

Os desfechos avaliados incluíram ppVEF1, concentração de cloreto no suor, peso corporal, tosse, escarro e uso de oxigênio e/ou ventilação não invasiva (VNI). Não foi utilizado um valor de corte específico para aumento do ppVEF1 e/ou redução da concentração de cloreto no suor para determinar eficácia clínica. Tosse e produção de escarro foram autorreferidas pelo paciente e agrupadas em três categorias:

desapareceu, diminuiu ou permaneceu inalterada. A decisão de interromper oxigênio e/ou VNI foi tomada pelo médico responsável por cada paciente.

A resposta ao ELX/TEZ/IVA foi determinada por um comitê central composto por pelo menos três médicos do Centro Nacional de Referência para Fibrose Cística. A responsabilidade foi avaliada considerando sintomas clínicos, peso, uso de tratamentos concomitantes, concentração de cloreto no suor, ppVEF1 e achados de tomografia computadorizada.

#### 4.3.5.1 Características dos participantes

Entre maio de 2022 e março de 2024, 479 participantes utilizaram ELX/TEZ/IVA por um período inicial de quatro a seis semanas; 114 (24%) apresentavam pelo menos uma variante entre as 177 aprovadas pela FDA na época. A maioria dos participantes (92%) era nova no tratamento com moduladores da CFTR (**Tabela 11**).

**Tabela 11.** Características dos pacientes que iniciaram ELX/TEZ/IVA no programa francês de uso compassivo até março de 2024

Características	Todos (n= 479)	Pelo menos uma variante aprovada pela FDA (n= 114)	Sem variante aprovada pela FDA (n= 365)
Sexo ao nascimento, n (%)			
Feminino	229 (48)	58 (51)	171 (47)
Masculino	250 (52)	56 (49)	194 (53)
Idade (anos), mediana (IIQ)	23 (13 a 33)	32 (20 a 42)	21 (12 a 31)
Crianças, n (%)			
<18 anos	180 (38)	26 (23)	154 (42)
12-17 anos	87 (18)	14 (12)	73 (20)
<12 anos	93 (19)	12 (11)	81 (22)
Adultos (≥ 18 anos), n (%)	299 (62)	88 (77)	211 (58)
Insuficiência pancreática, n (%)	340 (71)	55 (48)	285 (78)
Concentração de cloreto no suor (mmol/L), mediana (IIQ)	97 (79 a 107)	67 (38 a 95)	100 (89 a 108)
VEF1 (L), mediana (IIQ)	1,81 (1,26 a 2,59)	1,96 (1,26 a 2,86)	1,77 (1,27 a 2,46)
ppVEF1, mediana (IIQ)	64 (42 a 86)	63 (38 a 91)	65 (43 a 85)
Diabetes mellitus, n (%)	107 (22)	14 (12)	93 (25)
Cirrose hepática, n (%)	14 (3)	2 (2)	12 (3)
Ivacaftor no início, n (%)	36 (8)	31 (27)	5 (1)

FDA: Food and Drug Administration; ppVEF1: Percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo.

Fonte: Adaptado de Burgel et al. (2024) (129).

#### 4.3.5.2 Resultados de eficácia

No geral, o tratamento do estudo foi confirmado como eficaz em 290 participantes (respondedores) (61%), que posteriormente obtiveram acesso gratuito e contínuo ao ELX/TEZ/IVA, cujo custo é totalmente coberto pelo seguro nacional de saúde. Entre os respondedores, 181 (62%) não tinham nenhuma variante aprovada pela FDA na época. Os 189 (39%) participantes considerados não respondedores interromperam o tratamento ao final do processo de avaliação.

Entre os 443 participantes que não estavam sendo tratados com um modulador da CFTR no momento do início do ELX/TEZ/IVA, 83 tinham pelo menos uma variante aprovada pela FDA, dos quais 81 (98%) foram considerados respondedores. No grupo que não tinha variante aprovada pela FDA e não havia sido tratado com ivacaftor (n = 360), 177 (49%) foram considerados respondedores ao ELX/TEZ/IVA.

Uma previsão inicial da responsividade das variantes ao ELX/TEZ/IVA foi determinada com base na literatura publicada e em bancos de dados do gene *CFTR*. Todas as 42 variantes aprovadas pela FDA identificadas nos pacientes do programa foram previstas como responsivas. Das variantes não aprovadas pela FDA, 35 foram previstas como responsivas e 146 como não responsivas. Para 28 não foi possível fazer uma previsão com os dados existentes.

Após o uso do ELX/TEZ/IVA, 17 variantes foram consideradas inequivocamente responsivas (sempre responsivas em pelo menos três respondedores homocigotos ou em trans com uma variante não responsiva), incluindo nove aprovadas pela FDA na época (D1152H, G1249R, G551D, G85E, L206W, R347P, S549N, S945L e S977F) e oito não aprovadas (1303K, R334W, R1066C, 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, c.3874-4522A>G e c.870-1113\_870-1110del). Além disso, 47 variantes (19 aprovadas pela FDA e 28 não aprovadas na época) foram provavelmente responsivas (sempre responsivas em um ou dois respondedores homocigotos ou em trans com variantes não responsivas).

Trinta e sete variantes foram consideradas inequivocamente não responsivas (sempre não responsivas em pelo menos três não respondedores), e 97 foram consideradas não responsivas (sempre não responsivas em um ou dois não respondedores). Outras 64 variantes estavam em posição trans com variantes responsivas, portanto não foi possível concluir sobre a responsividade.

Desfecho crítico: Função pulmonar – ppVEF1

Entre os pacientes que responderam ao ELX/TEZ/IVA, a melhora média no ppVEF1 foi de +11,1% (IC 95%: 8,4 a 13,7) em pacientes com pelo menos uma variante aprovada pela FDA, e +13,2% (IC 95%: 11,4 a 15,0) em pacientes sem variante aprovada pela FDA. Entre os pacientes que usavam ivacaftor, a melhora foi de +4,9% (IC 95%: 2,0 a 7,7). Um resumo da resposta clínica observada em respondedores e não respondedores é apresentado na **Tabela 12** e **Figura 21**.

**Tabela 12.** Resultados da função pulmonar de acordo com a responsividade ao tratamento, perfil genético e uso de ivacaftor

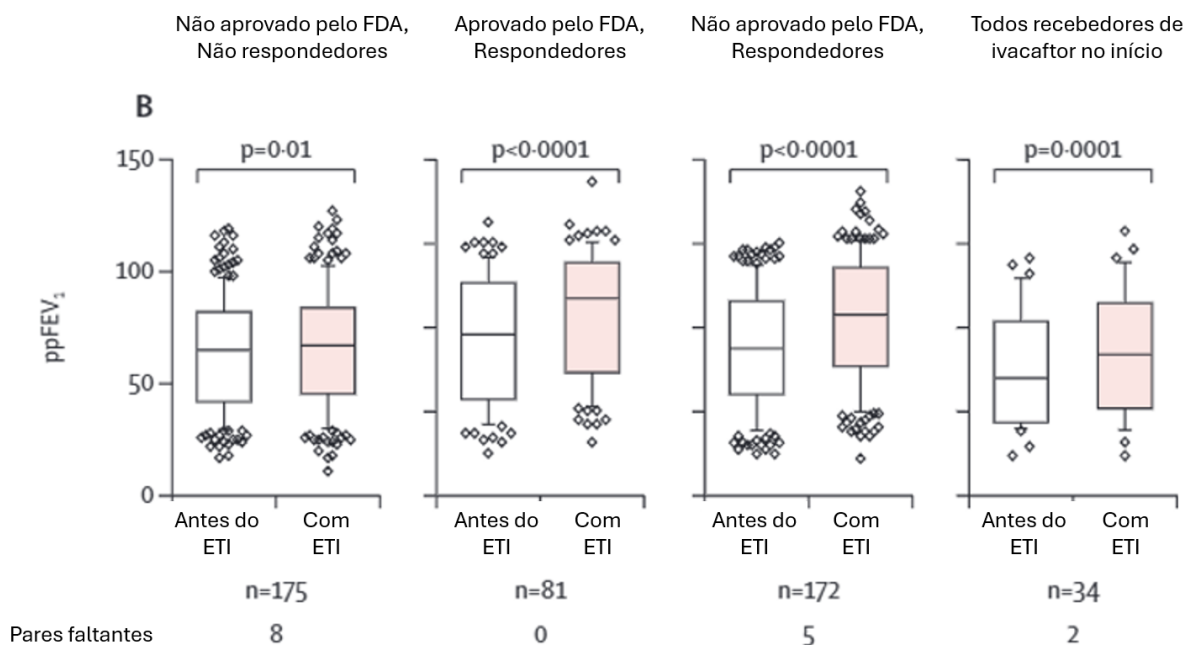
	Não respondedores com variante não aprovada pela FDA (n= 183)	Respondedores com pelo menos uma variante aprovada pela FDA (n= 81*)	Respondedores sem variante aprovada pela FDA (n= 177)	Pacientes em uso de ivacaftor no início do ELX/TEZ/IVA (n= 36)
ppVEF1 (%)				
Antes do ELX/TEZ/IVA, mediana (IIQ)	6 (42 a 82)	72 (43 a 95)	65 (45 a 86)	53 (33 a 78)
Com ELX/TEZ/IVA, mediana (IIQ)	67 (46 a 84)	89 (56 a 105)	80 (57 a 101)	63 (39 a 86)
Mudança absoluta média (IC 95%)	1,6 (0,5 a 2,8)	11,1 (8,4 a 13,7)	13,2 (11,4 a 15,0)	4,9 (2,0 a 7,7)
Aumento absoluto em ppVEF1, n (%)				
≥5% pontos	47 (26)	56 (69)	138 (78)	11 (31)
≥10% pontos	23 (13)	40 (49)	96 (54)	5 (14)
dados faltantes	9	0	5	2

FDA: Food and Drug Administration; ppVEF1: Percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo.

\* Havia 83 pessoas com fibrose cística com pelo menos uma variante aprovada pela FDA; os dois não respondedores com variantes aprovadas pela FDA foram excluídos desta tabela

Fonte: Adaptado de Burgel et al., 2024 (129) .

**Figura 21.** Comparação da função pulmonar antes do tratamento com ELX/TEZ/IVA e durante ELX/TEZ/IVA conforme a resposta e ao uso de ivacaftor na linha base



ELX/TEZ/IVA, ETI: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; ppVEF1: Percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo. Esses dados foram analisados usando o teste não paramétrico de Wilcoxon. Os dados são apresentados como mediana, intervalo quartil, percentuais 10-90 com outliers.  
 Fonte: Adaptado de Burgel et al., 2024 (129).

### Desfecho crítico: Função da proteína CFTR – Cloreto no suor

Entre os pacientes que responderam ao ELX/TEZ/IVA, a melhora média no ppVEF1 foi de +11,1% (IC 95%: 8,4 a 13,7) em pacientes com pelo menos uma variante aprovada pela FDA, e +13,2% (IC 95%: 11,4 a 15,0) em pacientes sem variante aprovada pela FDA. Entre os pacientes que utilizavam ivacaftor, a melhora foi de +4,9% (IC 95%: 2,0 a 7,7). A redução na concentração de cloreto no suor foi mínima em respondedores com as variantes N1303K, 2789+5G>A e R334W, com valores frequentemente permanecendo acima de 60 mmol/L. Essas três variantes estavam presentes em 97 (55%) dos 177 respondedores sem variante aprovada pela FDA, o que pode explicar a menor redução na concentração de cloreto no suor observada nesses respondedores em comparação com aqueles com variantes aprovadas pela FDA. Duas dessas variantes, N1303K e 2789+5G>A, atualmente são cobertas pela FDA e pela Anvisa (121,222). Um resumo da resposta clínica observada em respondedores e não respondedores é apresentado na **Tabela 13** e **Figura 22**.

**Tabela 13.** Proporção de pacientes com redução na concentração de cloreto no suor  $\geq 20$  mmol/L, de acordo com a aprovação da variante pela FDA no momento do estudo

	Não respondedores com variante não aprovada pela FDA (n= 183)	Respondedores com pelo menos uma variante aprovada pela FDA (n= 81*)	Respondedores sem variante aprovada pela FDA (n= 177)	Pacientes em uso de ivacaftor no início do ELX/TEZ/IVA (n= 36)
Concentração de cloreto no suor (mmol/L)				
Antes do ELX/TEZ/IVA, mediana (IIQ)	103 (94 a 110)	81 (61 a 101)	96 (81 a 106)	30 (21 a 42)
Com ELX/TEZ/IVA, mediana (IIQ)	101 (94 a 108)	30 (20 a 46)	80 (50 a 94)	18 (11 a 28)
Mudança absoluta média (IC 95%)	-1,8 (-3,9 a 0,3)	-44,5 (-39,1 a -49,8)	-20,5 (-17,2 a -23,8)	-11,2 (-15,0 a -7,5)
Concentração de cloreto no suor com ELX/TEZ/IVA, n (%)				
$\geq 60$ mmol/L	179 (98)	13 (16)	123 (69)	3 (8)
30-59 mmol/L	0	28 (35)	28 (16)	5 (14)
$< 30$ mmol/L	0	40 (49)	25 (14)	28 (78)
Dados faltantes	4	0	1	0
Redução na concentração de cloreto no suor $\geq 20$ mmol/L com ELX/TEZ/IVA				
N (%)	11 (6)	68 (84)	74 (42)	10 (28)
Dados faltantes	5	0	1	0

Os dados são apresentados como n ou n/N (%).

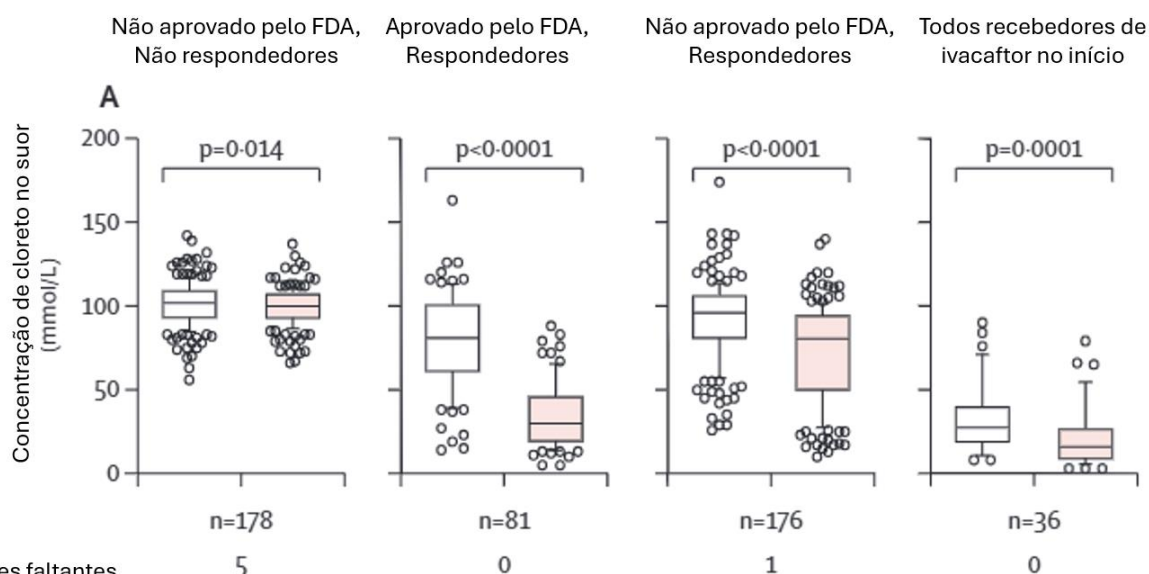
Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; FDA: *Food and Drug Administration*; ppVEF1: porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo.

\*Todas essas variantes também são aprovadas pela Anvisa.

\*\* Aproximadamente 70% dos pacientes (n = 15) seriam elegíveis para tratamento de acordo com a indicação aprovada pela Anvisa.

Adaptado de Burgel et al., 2023 (128).

**Figura 22.** Comparação da atividade da proteína CFTR antes do tratamento com ELX/TEZ/IVA e durante ELX/TEZ/IVA conforme a resposta e ao uso de ivacaftor na linha base



ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

Esses dados foram analisados usando o teste não paramétrico de Wilcoxon. Os dados são apresentados como mediana, intervalo quartil, percentuais 10-90 com outliers.

Fonte: Adaptado de Burgel et al., 2024 (129).

### Desfecho importante: Peso corporal

Entre os pacientes que responderam ao ELX/TEZ/IVA, a mudança absoluta média no peso foi de +1,6 Kg (IC 95%: 1,2 a 2,1) em pacientes com pelo menos uma variante aprovada pela FDA, e +1,4 Kg (IC 95%: 1,1 a 1,6) em pacientes sem variante aprovada pela FDA. Entre os pacientes que utilizavam ivacaftor, a melhora foi de +0,1 Kg (IC 95%: -0,4 a 0,7).

### RESULTADOS DOS PRIMEIROS 84 PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR AVANÇADA

Os primeiros 84 participantes apresentavam baixa função pulmonar (ppVEF1 mediano de 32%), frequentemente necessitando de oxigenoterapia prolongada (42%) e/ou VNI (25%). Vinte e duas pessoas (27%) haviam sido encaminhadas para transplante pulmonar: três já estavam na lista de espera e 19 foram consideradas elegíveis para inclusão na lista nos próximos 3 meses. As características dos pacientes estão apresentadas no **Anexo III**.

No total, 23 pacientes tinham pelo menos uma variante aprovada pela FDA no momento do estudo, incluindo: D1152H, G85E, G551D, H1085R, I601F, M1101K, R347P, R74W/V201M/D1270N, S364P, S492F, S549N, S945L e S977F. Todas essas variantes são aprovadas pela Anvisa. Desses 23 pacientes, sete estavam em tratamento com ivacaftor. Todos os 23 pacientes foram considerados respondedores.

Sessenta e um pacientes não tinham nenhuma variante aprovada pela FDA na época do estudo, e apenas um paciente estava em tratamento com ivacaftor. Desses pacientes, 15 seriam elegíveis segundo as indicações atuais aprovadas pela FDA e Anvisa. Essas variantes são: 1341G>A, 2789+5G>A, 2183A→G, 3041-15T>G, 3849+10kbC>T, E292K, N1303K, Q552P e T1086I. Dos 61 pacientes, 22 foram considerados respondedores. Todos os não respondedores apresentavam duas variantes de Classe I.

*Desfecho importante: Necessidade de transplante pulmonar (primeiros 84 pacientes)*

Um paciente do grupo de respondedores foi removido da lista de espera para transplante. Entre os respondedores, nove dos 11 pacientes que seriam incluídos na lista nos próximos três meses não tiveram mais essa indicação após o uso do ELX/TEZ/IVA. Entre os não respondedores, três pacientes foram submetidos a transplante pulmonar e um morreu devido a uma exacerbação grave da FC.

*Desfecho importante: Necessidade de oxigenoterapia e ventilação não invasiva*

Entre os respondedores, dos 20 pacientes que utilizavam oxigenoterapia prolongada antes do ELX/TEZ/IVA, sete interromperam o uso e cinco reduziram a duração diária após 4 a 6 semanas de acompanhamento. A VNI deixou de ser necessária em três dos 13 pacientes que a utilizavam antes do tratamento, e a necessidade diária diminuiu em um paciente.

#### 4.3.5.3 Resultados de segurança

O perfil de segurança correspondeu ao esperado para ELX/TEZ/IVA. Os EAs mais prevalentes foram erupção cutânea em 30 (6%) dos 479 participantes e cefaleia ou

sintomas leves de saúde mental (ansiedade leve, dificuldade para dormir e irritabilidade) em 12 (3%) dos 479 participantes. Não houve elevação de enzimas hepáticas acima de três vezes o limite superior da normalidade em nenhum participante e nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a EA.

#### 4.3.6 Estudo observacional: Cromwell et al. (2024) (193)

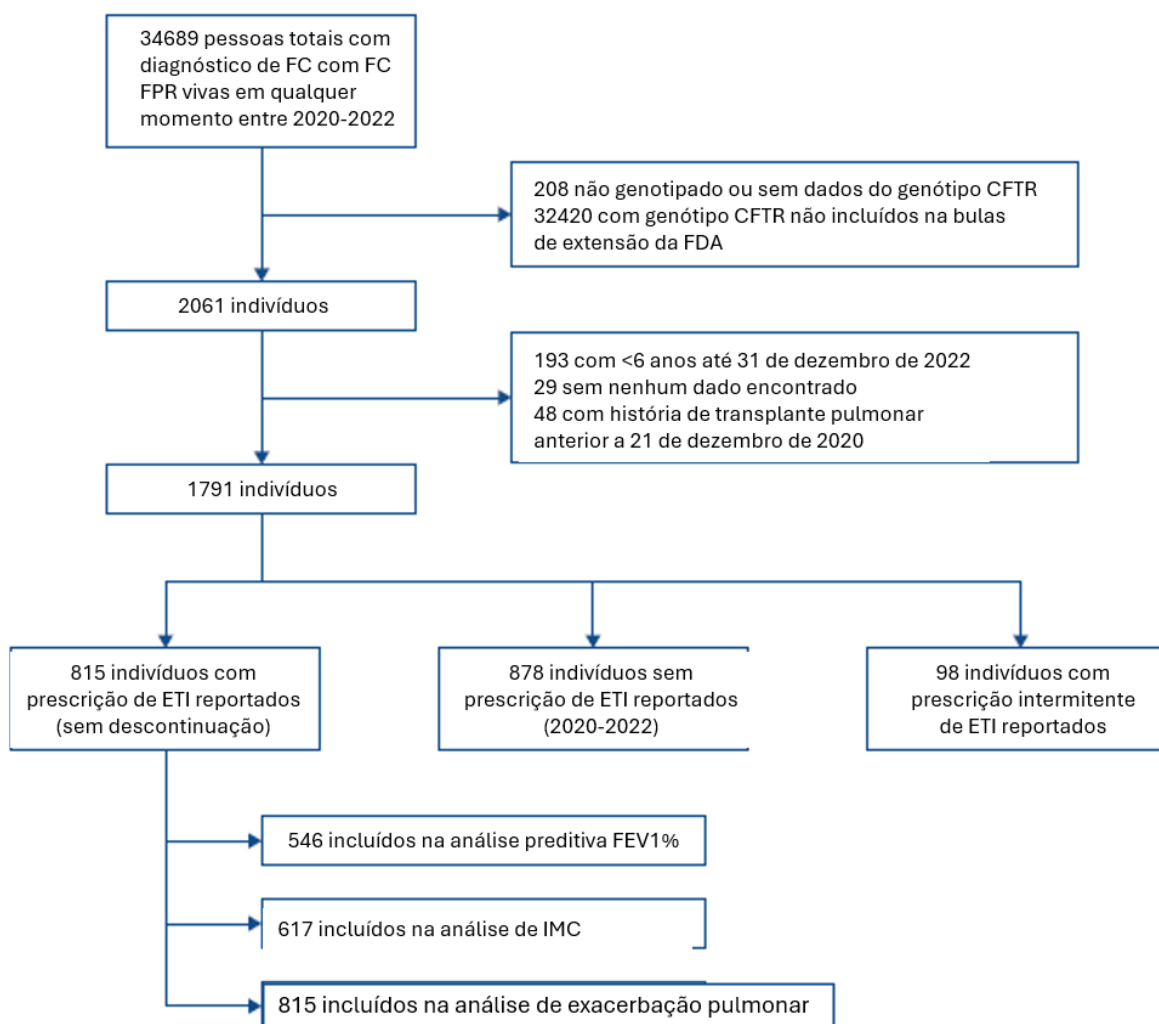
O estudo de coorte retrospectivo de Cromwell et al. Analisou dados do Registro de pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation* que tinham pelo menos uma variante não-F508del responsiva ao ELX/TEZ/IVA, conforme a bula aprovada pela FDA em dezembro de 2020, e que tinham seis anos de idade ou mais em 31 de dezembro de 2022. O objetivo do estudo foi avaliar a evolução do VEF1 e as taxas de exacerbações pulmonares no primeiro ano após o início e prescrição contínua da terapia com ELX/TEZ/IVA em pacientes com variantes raras do gene *CFTR*, que não incluem a variante F508del.

Para quantificar o efeito do ELX/TEZ/IVA, foi utilizado um desenho antes e depois para indivíduos com dados de desfecho nos 365 dias anteriores e posteriores à primeira prescrição, analisando ppVEF1, percentil de IMC, valor de IMC e taxa de exacerbações pulmonares tratadas com antibióticos IV. Indivíduos com prescrição intermitente e aqueles com histórico de transplante pulmonar foram excluídos. Critérios adicionais foram aplicados para cada desfecho. Indivíduos foram censurados após transplante pulmonar ou prescrição de outro modulador da CFTR. Gestantes foram excluídas.

##### 4.3.6.1 Características dos participantes

O estudo analisou dados de 2061 pacientes com FC sem a variante F508del e com pelo menos uma das 177 variantes incluídas na bula aprovada pela FDA até aquele momento. Após exclusões, 815 pacientes foram analisados para prescrição estável (não intermitente) de ELX/TEZ/IVA (**Figura 23**). Aproximadamente metade dos pacientes tinha entre 6 e 18 anos, e 22,3% apresentavam ppVEF1 anualizado entre 40% e 70% (**Tabela 14**).

**Figura 23.** Fluxograma representado a seleção da população do estudo



FC: fibrose cística; CFFPR: *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*; fibrose; CFTR: regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; FDA: Food and Drug Administration; ETI: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; IMC: índice de massa corporal

Fonte: adaptado de Cromwell et al., 2024 (193).

**Tabela 14.** Características de 1693 pessoas com fibrose cística sem F508del e com pelo menos uma variante *CFTR* aprovada pela FDA, segundo prescrição de ELX/TEZ/IVA em 2019 (antes da ampliação da indicação pela FDA)

Características (dados anualizados de 2019)	Prescrição de ELX/TEZ/IVA
Indivíduos	815
Sexo feminino	453 (55,58)
Genótipos <i>CFTR</i> homozigotos, n (%)	63 (7,73)
Duas variantes <i>CFTR</i> na lista aprovada pela FDA*, n (%)	177 (21,7)
Idade (anos), n (%)	
<18	406 (49,82)
≥18	409 (50,18)

Características (dados anualizados de 2019)	Prescrição de ELX/TEZ/IVA
Idade ao diagnóstico (anos), n (%)	4,9 (0,2 a 19,3)
Maior concentração de cloreto no suor (mmol/L), n (%)	86,0 (63,0 a 102,0)
Raça e etnia, n (%)	
Branca	706 (86,63)
Negra	51 (6,26)
Nativo americano/Havaiano/Ilhas do Pacífico	<5
Asiático ou Outro	51 (6,26)
Qualquer grupo étnico hispânico	118 (14,48)
Seguro de saúde, n (%)	
Privado	414 (50,80)
Medicare/Medicaid/Estadual	266 (32,64)
Tricare/Militar/Saúde indígena	23 (2,82)
Sem Seguro	6 (0,74)
Dados faltantes	106 (13,01)
Consultas anuais, média ± DP	4,0 ± 2,3
Função pulmonar ppVEF1, n (%)	85,0 (63,4-98,8)
<40	40 (5,6)
40-70	160 (22,3)
70-90	176 (24,6)
>90	340 (47,5)
Dados faltantes	99
Nutrição, percentil (IIQ)	
Altura <20 anos (0 a 100)	43,5 (21,2 a 70,5)
Peso <20 anos (0 a 100)	57,1 (35,0 a 81,7)
IMC <20 anos (0 a 100)	67,5 (39,6 a 85,5)
IMC ≥20 anos (Kg/m <sup>2</sup> )	23,9 (21,0 a 27,6)
Hospitalizações, média ± DP	
Exacerbações tratadas com IV	0,4 ± 1,1
Total de hospitalizações	0,5 ± 1,1
Noites hospitalizado por exacerbações	15,5 ± 21,0
Status de infecção, n (%)	
Cultura bacteriana realizada	698
Pseudomonas aeruginosa-positivo	249 (35,67)
MRSA	123 (17,62)

Características (dados anualizados de 2019)	Prescrição de ELX/TEZ/IVA
MSSA	355 (50,86)
Qualquer espécie de <i>Burkholderia</i>	15 (2,15)
<i>Burkholderia cepacia</i> já relatada	47 (5,77)
<i>Aspergillus</i>	74 (10,60)
Medicações/terapias, n (%)	
Qualquer enzima pancreática	424 (60,06)
Dornase alfa	582 (82,44)
Solução salina hipertônica	464 (65,72)
Qualquer antibiótico inalatório	288 (40,7%)
Tobramicina inalatória	233 (33,00)
Outro antibiótico inalatório	149 (21,1)
Qualquer antibiótico oral crônico	259 (36,69)
Dados ausentes de medicação	109
Prescrição de IVA já realizada	425 (52,15)
Prescrição de TEZ/IVA já realizada	112 (13,74)
Complicações, n (%)	
Qualquer diabetes (DRFC, Tipo 1, Tipo 2)	848 (10,31)
Dados disponíveis sobre complicações	705
Doença hepática, não cirrose	16 (2,27)
ABPA	51 (7,23)
Asma	243 (34,47)

\* Inclui pacientes homocigotos. Os demais (78,3%) tinham pelo menos uma variante entre as 177 aprovadas.

ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; DRFC: diabetes relacionada à fibrose cística; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; IV: intravenoso; IVA: ivacaftor; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; MSSA: *Staphylococcus aureus* suscetível à metilina; ppVEF1: porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo; TEZ: tezacaftor

Fonte: Adaptado de Cromwell et al., 2024 (193).

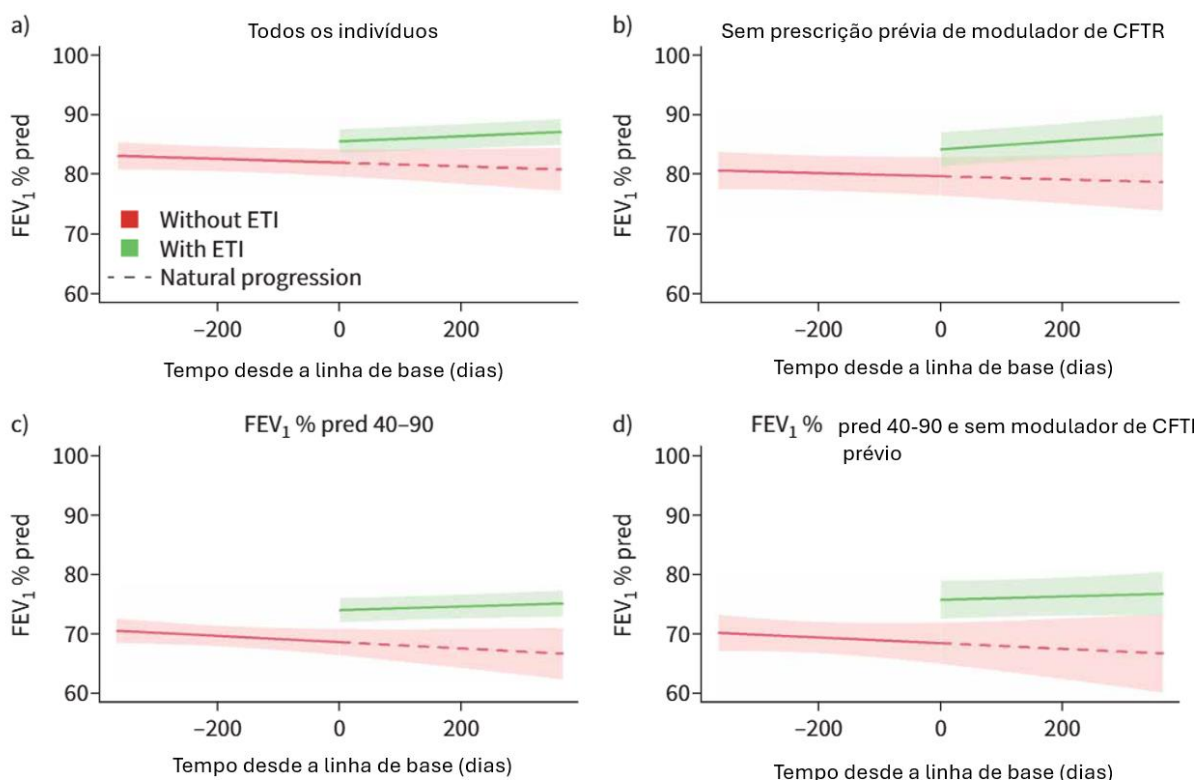
#### 4.3.6.2 Resultados de efetividade

##### Desfecho crítico: Função pulmonar – ppVEF1

A terapia com ELX/TEZ/IVA aumentou o ppVEF1 em média 3,4% (IC 95%: 2,1 a 4,6%). Embora o tamanho da amostra não tenha sido suficiente para testar um efeito de interação entre ELX/TEZ/IVA e possíveis modificadores da função pulmonar, em uma análise restrita estimou-se que o ELX/TEZ/IVA aumentou o ppVEF1 em 4,6% (IC 95%: 2,8 a 6,4%) para aqueles sem prescrição de ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor nos 12 meses

anteriores ao ELX/TEZ/IVA, e em 7,3% (IC 95%: 4,3 a 10,3%) para aqueles sem prescrição de ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor e com ppVEF1 pré-ELX/TEZ/IVA entre 40% e 90% (**Figura 24**). É importante observar que apenas 12,6% dos pacientes com variantes não-F508del responsivas no Brasil também são elegíveis para ivacaftor (16) podendo, portanto, ter histórico de uso dessa medicação. Além disso, aproximadamente 60% dos pacientes brasileiros com 18 anos ou mais apresentam ppVEF1 entre 40% e 90% (11).

**Figura 24.** Efeito médio e intervalo de confiança de 95% do ELX/TEZ/IVA sobre a função pulmonar em pacientes do Registro da Fundação de Fibrose Cística com variantes não-F508del responsivas ao medicamento



a) todos os pacientes; b) pacientes sem histórico de uso de modulador da CFTR; c) pacientes com ppVEF1 entre 40% e 90%; d) pacientes com ppVEF1 entre 40% e 90% e sem histórico de uso de modulador da CFTR. Os dias de linha de base indicam o período pré-ELX/TEZ/IVA (dias negativos) e pós-ELX/TEZ/IVA (dias positivos). Linhas tracejadas representam a extrapolação da função pulmonar pré-ELX/TEZ/IVA ao longo do tempo. Adaptado de: Cromwell et al. (2024) (193)

### Desfecho importante: Estado nutricional

Embora a proporção de indivíduos classificados como baixo peso tenha diminuído após a prescrição de ELX/TEZ/IVA (7,3% na consulta anterior à prescrição versus 4,8% na última consulta), não foi detectado efeito do ELX/TEZ/IVA sobre o percentil de IMC (<20

anos) ou sobre o IMC (tanto entre indivíduos com mais de 20 anos quanto em todos os participantes).

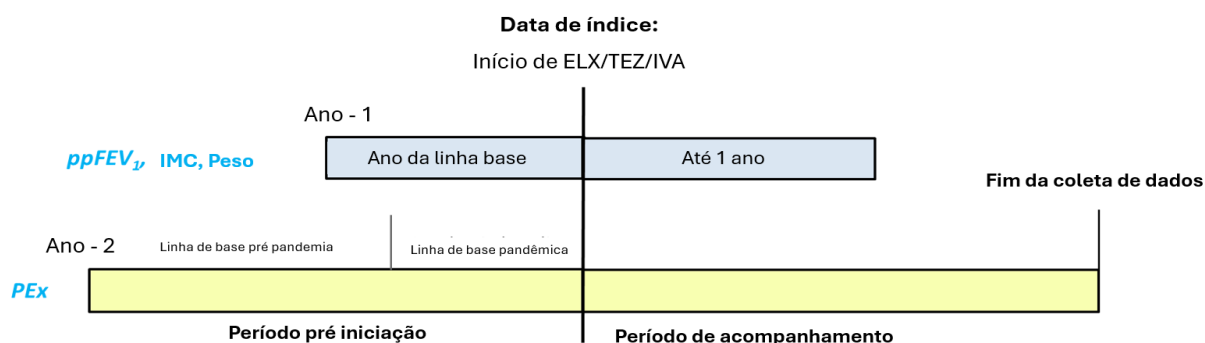
*Desfecho importante: Exacerbações pulmonares*

Em 2019, 16,5% da população exposta ao ELX/TEZ/IVA apresentou uma exacerbação pulmonar tratada com antibiótico IV e 9,5% relataram duas ou mais exacerbações tratadas com antibiótico IV, em comparação com 6,9% e 4,2% em 2022, respectivamente. A razão de taxa bruta do efeito do ELX/TEZ/IVA sobre exacerbações pulmonares tratadas com antibiótico IV foi 0,39 (IC 95%: 0,29 a 0,53). A inclusão do tempo de calendário como covariável para considerar o impacto da pandemia de COVID-19 na transmissão de doenças respiratórias levou a uma estimativa do efeito do ELX/TEZ/IVA (razão de taxa) de 0,55 (IC 95%: 0,38 a 0,79).

#### **4.3.7 Estudo observacional VX22-CFD-016 (138)**

O estudo utilizou dados do Registro de Pacientes da Fundação de Fibrose Cística para avaliar desfechos clínicos em mundo real em pacientes com FC com seis anos de idade ou mais, portadores de variantes *CFTR* não-F508del responsivas ao ELX/TEZ/IVA, que iniciaram tratamento com ELX/TEZ/IVA entre outubro de 2019 e dezembro de 2022. Foram avaliados dados de até 2 anos antes do início do tratamento com ELX/TEZ/IVA até perda de seguimento, interrupção do tratamento, transplante pulmonar, óbito ou fim do acompanhamento (31 de dezembro de 2022) (**Figura 25**). Os desfechos avaliados incluíram mudanças no ppVEF1, exacerbações pulmonares, IMC e escore-z do IMC.

**Figura 25.** Desenho do estudo VX22-CFD-016



Fonte: Elaborado para este relatório.

#### 4.3.7.1 Características dos participantes

A coorte final consistiu em 422 indivíduos, representando 82 variantes *CFTR* não-F508del diferentes responsivas ao ELX/TEZ/IVA. O tempo médio de exposição ao ELX/TEZ/IVA foi de 1,3 anos. As características demográficas e clínicas basais dos pacientes estão descritas na **Tabela 15**.

**Tabela 15.** Características demográficas e clínicas na linha de base

ELX/TEZ/IVA	N = 422
Sexo, n (%)	
Masculino	176 (41,7)
Feminino	246 (58,3)
Idade na data índice, média (DP)	
N	422
Média (DP)	29,8 (18,5)
Mín, máx	6,2, 84,39
Categoria de idade na data índice, n (%)	
≥ 6 a <12 anos	66 (15,6)
≥ 12 a <18 anos	82 (19,4)
≥ 18 anos	274 (64,9)
Tratamento prévio com modulador da CFTR, n (%)*	
Faltante	2 (0,5)
Não	186 (44,1)
Sim	234 (55,5)
ppVEF1	
n	422
Média (DP)	74,2 (18,8)
Mín, máx	30,6, 99,9
Peso (Kg) na linha de base	
n	416

ELX/TEZ/IVA	N = 422
Média (DP)	60.8 (21.1)
Mín, máx	19.8, 145.1
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	
n	416
Média (DP)	23,4 (5,9)
Mín, máx	14.1, 57.2

\*Um participante foi considerado tratado previamente com modulador da CFTR se utilizou ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor nos 12 meses anteriores ao início do ELX/TEZ/IVA. DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; ppVEF1: porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo. Fonte: Adaptado de Castellani et al. – aceito (196).

#### 4.3.7.2 Resultados de eficácia

##### Desfecho crítico: Função pulmonar – ppVEF1

A mudança média em relação à linha de base no ppVEF1 durante o período de acompanhamento foi de 4,53 (IC 95%: 3,50 a 5,56) e houve uma redução de 53% na taxa de exacerbações pulmonares (IC 95%: 42% a 62%). As melhorias na função pulmonar foram observadas tanto em participantes que já haviam usado outros moduladores da CFTR quanto nos que eram virgens de tratamento (**Tabela 16**).

**Tabela 16.** Mudança no ppVEF1 em pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA

ppVEF1		N	Linha de base (média ± DP)	Mudança da linha de base (IC 95%)
<b>Geral</b>		422	75,8 (18,0)	4,5 (3,5, 5,6)
<b>Uso prévio de modulador da CFTR**</b>	<b>Sim</b>	197	75,5 (18,2)	3,3 (2,1, 4,6)
	<b>Não</b>	154	76,4 (17,5)	6,1 (4,4, 7,8)

\* O número de pacientes é menor porque os conjuntos de análise incluem apenas aqueles com pelo menos uma avaliação de ppVEF1 na clínica entre 4 semanas e 12 meses após o início do tratamento.\*\*Informação do tratamento prévio com Modulador da CFTR está faltando para 1 paciente. DP: desvio padrão. ppVEF1: Percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo. Fonte: Adaptado de Castellani et al. – aceito (196).

##### Desfecho importante: Estado nutricional

Os pacientes apresentaram aumento no IMC e no peso (**Tabela 17**).

**Tabela 17.** Mudança nos parâmetros de estado nutricional em pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA

<b>Mudança no peso (Kg)</b>	n	298
	Média (DP)	2.91 (5.85)
	IC 95%	(2.24, 3.58)
<b>Mudança no escore-z do peso (≤20 anos)</b>	n	135
	Média (DP)	-0.04 (0.48)
	IC 95%	(-0.12, 0.04)
<b>Mudança no IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	n	298
	Média (DP)	0.65 (2.11)

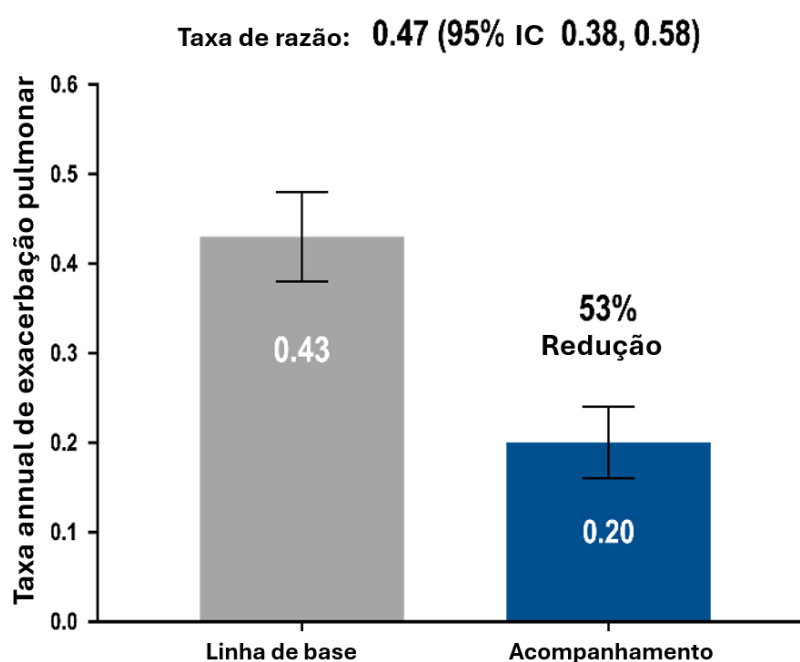
	IC 95%	(0.41, 0.89)
Mudança no escore-z do IMC (≤20 anos)	n	135
	Média (DP)	-0.05 (0.53)
	IC 95%	(-0.14, 0.04)

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança 95%; IMC: índice de massa corporal.  
Adaptado de Castellani et al. – aceito (196).

### Desfecho importante: Exacerbações pulmonares

Foi observada uma redução de 53% (IC 95%: 42% a 62%) na taxa anualizada de exacerbações pulmonares após o início do ELX/TEZ/IVA (**Figura 26**).

**Figura 26.** Taxa de exacerbações pulmonares na linha de base e após tratamento com ELX/TEZ/IVA



Fonte: Adaptado de Castellani et al. – aceito (196).

#### 4.3.8 Estudo observacional: Fainardi et al. (2024) (212)

Fainardi et al. relataram o uso compassivo de ELX/TEZ/IVA em 10 indivíduos com FC portadores de variantes raras do *CFTR* não aprovadas para ELX/TEZ/IVA na Europa. O estudo incluiu avaliações clínicas antes e após dois meses de tratamento, além de testes funcionais *in vitro* (organoides retais e culturas epiteliais nasais) em quatro casos. A coorte incluiu pacientes pediátricos e adultos (idade média: 30,1 anos), com genótipos variados, incluindo R347P, N1303K, 2183AA>G e W1282X.

#### 4.3.8.1 Resultados de efetividade

Após dois meses de ELX/TEZ/IVA, os pacientes apresentaram melhorias clínicas significativas: VEF<sub>1</sub> mediano aumentou 8,0 pontos percentuais, IMC aumentou 0,85 Kg/m<sup>2</sup>, escore CFQ-R aumentou 19,5 pontos, cloreto no suor reduziu em mediana de 11,2 mmol/L e o número de exacerbações pulmonares caiu 1,5 episódios. Sete dos dez pacientes atenderam aos critérios predefinidos de resposta ( $\geq 10\%$  de aumento no VEF<sub>1</sub> e/ou  $\geq 20$  mmol/L de redução no cloreto no suor). Um paciente foi removido da lista de transplante pulmonar e interrompeu oxigenoterapia prolongada e VNI. As respostas *in vitro* foram variáveis e nem sempre previram benefício clínico. Por exemplo, um paciente com 2183AA>G/3892delTT apresentou resposta mínima *in vitro*, mas melhora clínica substancial.

#### 4.3.8.2 Resultados de segurança

ELX/TEZ/IVA foi geralmente bem tolerado. Um paciente apresentou erupção cutânea e outro relatou dor abdominal com diarreia, sendo que nenhum evento levou à interrupção do tratamento. Não houve EAs graves.

### 4.3.9 Estudo observacional: Heching et al. (2025) (220)

Heching et al. avaliaram o tratamento com IVA/TEZ/ELX em pacientes israelenses, incluindo 1 paciente homozigoto para a variante de *splicing* 3849+10kbC->T e 9 pacientes heterozigotos para a variante 3849+10kbC->T e uma variante de Classe I. Todos os 10 pacientes haviam recebido tratamento prévio com tezacaftor/ivacaftor (n=9) ou ivacaftor (n=1).

#### 4.3.9.1 Resultados de efetividade

Desfecho crítico: Função pulmonar – ppVEF<sub>1</sub>

O ppVEF<sub>1</sub> mediano aumentou significativamente entre 1 e 3 meses após iniciar IVA/TEZ/ELX, de 53 para 65 (p=0,006). Entre os 6 pacientes que usaram IVA/TEZ/ELX por

mais de 6 meses, as melhorias clinicamente relevantes (+7 a +20 pontos percentuais) foram mantidas.

*Desfecho crítico: Função da proteína CFTR – Cloreto no suor*

Os níveis medianos de cloreto no suor diminuíram significativamente de 48 para 35 mEq/L (p=0,009).

*Desfecho importante: Estado nutricional*

O IMC mediano aumentou de 26,0 para 26,9 Kg/m<sup>2</sup>, sem intervenção nutricional concomitante.

*Desfecho importante: Exacerbações pulmonares*

A média de exacerbações que exigiram antibióticos IV diminuiu em pacientes tratados por mais de 12 meses (n=5), de 1,4 nos 12 meses anteriores para 0,6. Houve redução correspondente nos dias anuais de antibióticos IV, de 30,2 dias para 17,8 dias em pacientes com ≥12 meses de tratamento.

#### 4.3.9.2 Resultados de segurança

Nenhum EA foi reportado.

#### 4.3.10 Evidência adicional: série de casos de Canan et al. (2024) (194)

A série de casos de Canan et al. foi incluída na revisão de Lupas et al. (192), mas é descrita aqui em mais detalhes por se tratar de um estudo com pacientes brasileiros. O relatório apresenta a evolução clínica de quatro pacientes adultos com a variante N1303K e um segundo alelo não-F508del, após 12 semanas de tratamento com ELX/TEZ/IVA.

#### 4.3.10.1 Características dos participantes

A idade dos participantes variou de 23 a 43 anos, sendo três pacientes do sexo feminino. Em geral, três pacientes apresentavam insuficiência pancreática e níveis de cloreto no suor superiores a 100 mmol/L, e apenas um paciente havia sido previamente tratado com outro modulador da CFTR (ivacaftor) (**Tabela 18**).

**Tabela 18.** Características basais de pacientes brasileiros tratados com ELX/TEZ/IVA

	Clinical case			
	1	2	3	4
Idade (anos)	35	34	23	43
Sexo	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino
Genótipo	N1303K G542X	N1303K G542X	N1303K R553X	N1303K 3849+10kbct
Histórico clínico	Íleo meconial, bronquiectasias, rinossinusite crônica, doença hepática	Íleo meconial, bronquiectasias recorrentes, rinossinusite, DIOS	Bronquiectasias, pneumotórax anterior, rinossinusite crônica, osteoporose	Bronquiectasias, hemoptise recorrente, rinossinusite
Condição pancreática exócrina	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente	Suficiente
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	60,0	55,0	22,0	22,0
Cloreto no suor (mmol/L)	105	105	130	35
Microbiologia	<i>B. cepacia</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>B. cepacian</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>A. xylooxidans</i> <i>P. aeruginosa</i>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	18,4	21,1	16,9	24
Oxigenoterapia prolongada	Não	Não	Noite	Não
Modulador da CFTR prévio	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Ivacaftor por 2 anos

CFTR: regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; IMC: índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: Adaptado de Canan et al. (2024) (194).

#### 4.3.10.2 Resultados de efetividade

##### Desfecho crítico: Função pulmonar – ppVEF<sub>1</sub>

A melhora absoluta no VEF<sub>1</sub> foi de +10 a +17%, semelhante aos valores encontrados em pacientes com genótipos F508del/função mínima. Além disso, o paciente que necessitava oxigênio e apresentava VEF<sub>1</sub> <30% na linha de base mostrou um ganho significativo de +10% após 12 semanas de tratamento. Em contraste, aqueles previamente tratados com ivacaftor apresentaram um ganho menor no VEF<sub>1</sub> (+5%) em comparação aos demais pacientes (Tabela 19).

**Tabela 19.** Evolução clínica de pacientes brasileiros tratados com ELX/TEZ/IVA por 12 semanas

		Clinical case			
		1	2	3	4
Genótipo		N1303K G542X	N1303K G542X	N1303K R553X	N1303K 3849+10kbct
VEF1 (% previsto)	Antes	60	55	22	22
	Durante	73	73	32	27
Cloreto no suor (mmol/L)	Antes	105	105	130	35
	Durante	107	91	113	19
Microbiologia	Antes	<i>B. cepacia</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>A. xylooxidans</i>
	Durante	<i>B. cepacia</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>A. xylooxidans</i>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Antes	18,4	21,1	16,9	24
	Durante	19,1	23,3	19,1	23,9
CFQ-R (domínio respiratório)	Antes	72,2	72,2	22,2	0
	Durante	83,3	77,7	66,6	83,33
CFQ-R (domínio físico)	Antes	79,2	4,2	8,3	20,8
	Durante	91,6	45,8	58,3	75
CFQ-R (percepção de saúde)	Antes	44,4	33,3	11,1	33,3
	Durante	88,9	44,4	66,7	100
Tosse	Antes	++	++++	+++	+++
	Durante	-	++	+	+
Escarro	Antes	+	++	++++	+++
	Durante	-	+	+	+
Dias de antibióticos orais*	Antes	10	24	0	36
	Durante	20	20	14	0
Dias de antibióticos IV*	Antes	0	21	14	0
	Durante	0	0	0	0
Oximetria de pulso em ar ambiente	Antes	98%	97%	92%	93%
	Durante	98%	98%	95%	95%

CFQ-R: Questionário Revisado de Fibrose Cística; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; IMC: índice de massa corporal; IV: intravenoso.

Fonte: Adaptado de Canan et al. (2024) (194).

### Desfecho crítico: Função da proteína CFTR – Cloreto no suor

Apesar da resposta clínica, observou-se pequena variação na concentração de cloreto no suor, com redução <20 mmol/L em todos os pacientes. Além disso, em um paciente que apresentou melhora de 13% no ppVEF1 após o tratamento, o cloreto no suor aumentou 2 mmol/L (**Tabela 19**).

### Desfecho crítico: Qualidade de vida relacionada à saúde

Houve melhora significativa na qualidade de vida, avaliada pelo CFQ-R. No domínio respiratório, houve ganho de 5,55 a 83,34 pontos, com dois casos atingindo valores superiores aos encontrados em pacientes com variante F508del após 4 semanas (mediana de +17,4 pontos) e iguais ou superiores aos descritos nos primeiros 22 pacientes que usaram ELX/TEZ/IVA no Brasil (média de +46,7 pontos) (148). Os

maiores benefícios foram observados em pacientes com doença mais grave, que, por outro lado, apresentaram menores variações na função pulmonar. Além disso, houve melhora nos outros domínios do CFQ-R (**Tabela 19**).

*Desfecho importante: Sintomas respiratórios*

Após 3 meses de tratamento, todos os pacientes relataram redução subjetiva na frequência de tosse e produção de escarro (**Tabela 19**).

*Desfecho importante: Exacerbações pulmonares*

Houve redução no uso de antibióticos em 3 dos 4 pacientes avaliados (**Tabela 19**).

*Desfecho importante: Colonização bacteriana pulmonar*

*Burkholderia cepacia* e *Achromobacter xylosoxidans* persistiram nas culturas respiratórias após o tratamento, enquanto *Pseudomonas aeruginosa* não foi detectada em dois pacientes que anteriormente tinham culturas positivas (**Tabela 19**).

*Desfecho importante: IMC e peso corporal*

Observou-se melhora nutricional significativa, com ganho de 0,65 a 2,19 Kg/m<sup>2</sup> no IMC, mais expressivo em pacientes com genótipo N1303K/função mínima. O paciente 4 não apresentou melhora no IMC, provavelmente por ter suficiência pancreática e estado nutricional preservado antes do tratamento (**Tabela 19**).

#### 4.3.10.3 Resultados de segurança

Durante as 12 semanas de acompanhamento, não foram identificados EAs.

### 4.3.11 Qualidade metodológica e avaliação do risco de viés

#### 4.3.11.1 Revisão sistemática

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR-2. Embora a revisão sistemática de Lupas et al. (2024) inclua o termo “metanálise” no título, os autores apresentam uma representação gráfica dos dados individuais dos pacientes dos estudos incluídos, sem tratamento estatístico. Portanto, aspectos relacionados à metanálise não foram avaliados. Assim, a revisão sistemática foi classificada como de alta qualidade, pois atendeu a todos os aspectos considerados críticos pela ferramenta (**Tabela 20**).

**Tabela 20.** Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Domínio	Autor	Lupas et al., 2024 (192)
1 - As questões de pesquisa e os critérios de inclusão da revisão incluem os componentes PICO?		Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos antes de sua realização e justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)		Sim
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?		Não
4 - Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de busca na literatura? (crítico)		Parcialmente sim
5 - Os autores da revisão selecionaram os estudos em duplicata?		Sim
6 - Os autores da revisão extraíram os dados em duplicata?		Não
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)		Sim
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos com detalhes adequados?		Sim
9 - Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais incluídos na revisão? (crítico)		Sim
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?		Não
11 - Se foi realizada uma meta-análise, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados? (crítico)		N/A
12 - Se foi realizada uma meta-análise, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?		Não
13 - Os autores da revisão consideraram o risco de viés nos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? (crítico)		Sim
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação e discussão satisfatória sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?		Não

Domínio	Autor	Lupas et al., 2024 (192)
15 - Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão investigaram adequadamente o viés de publicação (viés de estudos pequenos) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)		N/A
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer potenciais fontes de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento recebido para realizar a revisão?		Sim
Qualidade metodológica geral (C=Criticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)		<b>A</b>

N/A: Não aplicável

Fonte: Adaptado de Shea et al. (2017) (206).

#### 4.3.11.2 Ensaios clínicos

A qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado foi avaliada utilizando a ferramenta Rob 2.0. Cada domínio é classificado como baixo, incerto ou alto risco de viés. O risco geral de viés geralmente corresponde ao pior risco de viés em qualquer dos domínios. Assim, considerando que o ensaio VX21-445-124 apresentou baixo risco de viés em todos os domínios avaliados, o risco geral de viés para todos os desfechos foi classificado como baixo (**Figura 27**).

**Figura 27.** Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado utilizando a ferramenta Rob 2.0

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
VX21-445-124	Atividade pulmonar	+	+	+	+	+	+	+
VX21-445-124	Cloreto no suor	+	+	+	+	+	+	!
VX21-445-124	Exacerbações pulmonares	+	+	+	+	+	+	-
VX21-445-124	IMC e peso corporal	+	+	+	+	+	+	
VX21-445-124	Qualidade de vida relacionada a saúde	+	+	+	+	+	+	
VX21-445-124	EA sério	+	+	+	+	+	+	
VX21-445-124	EA de qualquer grau	+	+	+	+	+	+	
VX21-445-124	Descontinuação do tratamento por qualquer EA	+	+	+	+	+	+	

D1 Processo de randomização

D2 Desvios das intervenções pretendidas

D3 Dados faltantes

D4 Medida do desfecho

D5 Seleção dos desfechos reportados

+

!

-

+ Baixo risco

! Algumas preocupações

- Alto risco

Fonte: Adaptado de Sterne et al. (2019) (207).

O ensaio clínico não randomizado foi avaliado utilizando a ferramenta ROBINS-I, composta por 7 domínios que são classificados como baixo, moderado, sério, crítico ou sem informação. Assim como no Rob 2.0, o risco geral de viés geralmente corresponde ao pior risco de viés em qualquer dos domínios. De modo geral, todos os desfechos do

ensaio clínico NCT03506061 (195) foram classificados como apresentando baixo risco de viés, com exceção do desfecho “Qualidade de vida relacionada à saúde”, por se tratar de um desfecho mais subjetivo, influenciado pelo conhecimento da intervenção **(Tabela 21)**.

**Tabela 21.** Risco de viés do estudo braço único NCT03506061

Desfecho	Viés devido à confusão	Viés na seleção dos participantes para o estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Viés devido a dados ausentes	Viés na mensuração do desfecho	Viés na seleção do resultado reportado	Viés geral
Função pulmonar	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Concentração de cloreto no suor	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Qualidade de vida relacionada à saúde	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
IMC e peso corporal	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
EA de qualquer grau	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
EA de qualquer grau	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Descontinuação do tratamento devido a EA	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Fonte: Elaborado para este relatório.

### 4.3.11.3 Estudos observacionais

A qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta Newcastle-Ottawa. Cada item da escala é pontuado com um ou nenhum ponto, exceto o domínio Comparabilidade, que pode receber até dois pontos. Assim, o máximo para cada estudo é 9 pontos, e estudos com menos de 5 pontos são identificados como tendo alto risco de viés.

Como os 4 estudos observacionais são do tipo braço único, o domínio comparabilidade foi classificado como não aplicável, assim como a questão 2 (“Seleção da coorte não exposta”) do domínio Seleção. Portanto, como obtiveram 6 pontos, os estudos foram classificados como de boa qualidade. Os resultados da avaliação estão apresentados na **Tabela 22**.

**Tabela 22.** Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa

Domínio	Item	Burgel et al., 2023 (128) e 2024 (129)	Cromwell et al., 2024 (193)	VX22-CFD-016 (138)	Heching et al. (2025) (220)	Fainardi et al., 2024 (212)
Seleção	Representatividade da coorte exposta	*	*	*	*	*
	Seleção da coorte não exposta	NA	NA	NA	NA	NA
	Determinação da exposição	*	*	*	*	*
	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	*	*	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho ou controle de	NA	NA	NA	NA	*

Domínio	Item	Burgel et al., 2023 (128) e 2024 (129)	Cromwell et al., 2024 (193)	VX22-CFD-016 (138)	Heching et al. (2025) (220)	Fainardi et al., 2024 (212)
	fatores de confusão					
Desfechos	Avaliação do desfecho	*	*	*	*	*
	Seguimento suficientemente longo para ocorrência dos desfechos observados	*	*	*	*	-
	Seguimento adequado das coortes	*	*	*	*	*
Classificação		Boa qualidade	Boa qualidade	Boa qualidade	Boa qualidade	Boa qualidade

NA: Não aplicável. Fonte: Adaptado de Wells et al. 2014

#### 4.3.12 Avaliação da certeza da evidência

Um dos domínios da avaliação GRADE refere-se à “Evidência Indireta”. A certeza da evidência é reduzida quando os estudos não abordam de forma específica e completa a questão de pesquisa. É fato que não há evidência, em ensaios clínicos ou estudos observacionais, para todas as 271 variantes não-F508del aprovadas para uso de ELX/TEZ/IVA pela Anvisa (108). No entanto, é importante destacar quatro aspectos apresentados ao longo deste relatório:

- As variantes não-F508del são individualmente raras e diversas, como demonstrado pelo perfil genético dos pacientes estudados, o que torna inviável a realização de estudos que incluam cada uma das variantes/perfis genéticos.
- A maioria das variantes aprovadas pela Anvisa foi avaliada em ensaios clínicos e/ou estudos observacionais.
- A Anvisa e a FDA consideraram todo o conjunto de evidências disponíveis, incluindo estudos *in vitro*, para aprovar as 271 variantes.

- Tendo como base do mecanismo de ação do medicamento e as evidências existentes, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou ELX/TEZ/IVA para pacientes com quaisquer variantes não-F508del que não sejam homozigotos para variantes de Classe I.

Assim, conclui-se que a evidência apresentada neste relatório, apoiada pelos estudos *in vitro* avaliados e aprovados pela Anvisa, FDA e EMA, representa os resultados do ELX/TEZ/IVA em pacientes com variantes não-F508del responsivas, de forma geral. Portanto, a certeza da evidência neste relatório não foi penalizada por “Evidência Indireta”.

A certeza da evidência para o ensaio clínico randomizado VX21-445-124 foi classificada como alta para todos os desfechos. Para o ensaio clínico aberto NCT03506061, a certeza da evidência foi classificada como alta para a maioria dos desfechos. Além disso, os desfechos “Cloreto no suor” e “Qualidade de vida relacionada à saúde” apresentaram intervalos de confiança muito amplos, resultando em redução da certeza da evidência no domínio “Imprecisão”. O desfecho “Qualidade de vida relacionada à saúde” também foi penalizado no domínio Risco de viés, sendo classificado como baixa qualidade (**Tabela 23**).

Por fim, os estudos observacionais de braço único foram classificados como baixa qualidade e não foram penalizados em nenhum domínio (**Tabela 24**).

**Tabela 23.** Certeza da evidência dos ensaios clínicos de acordo com a ferramenta GRADE

Avaliação da Certeza							Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Reporte/publicação de viés		
Função pulmonar								
1	ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
1	ensaio clínico de braço único	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Cloreto no suor								
1	ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
1	ensaio clínico de braço único	Não sério	Não sério	Não sério	Sério <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Qualidade de vida relacionada à saúde								
1	ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
1	ensaio clínico de braço único	Sério <sup>b</sup>	Não sério	Não sério	Sério <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Exacerbações pulmonares								
1	ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
IMC e peso corporal								
1	ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Avaliação da Certeza							Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Reporte/publicação de viés		
1	ensaio clínico de braço único	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

EA de qualquer grau

1	ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
1	ensaio clínico de braço único	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

EAs sérios

1	ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Sério <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
1	ensaio clínico de braço único	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Descontinuação devido a EA

1	ensaio clínico randomizado	Não sério	Não sério	Não sério	Sério <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
1	ensaio clínico de braço único	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Explanations:

a. IC 95% amplo.

b. Potenciais limitações são prováveis de reduzir a confiança no efeito estimado.

**Tabela 24.** Certeza da evidência de estudos observacionais de acordo com a ferramenta GRADE

Avaliação da Certeza							Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Reporte/publicação de viés		
Função pulmonar								
5	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Cloreto no suor								
3	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Sintomas respiratórios								
1	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Exacerbações pulmonares								
2	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Colonização bacteriana pulmonar								
1	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
IMC e peso corporal								
3	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
EA de qualquer grau								
3	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Avaliação da Certeza							Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Reporte/publicação de viés		
EAs sérios								
1	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Descontinuação devido a EA								
1	estudo observacional	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

#### 4.4 Discussão da evidência científica

Em todos os estudos incluídos e nas evidências adicionais avaliadas, ELX/TEZ/IVA mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de pacientes com variantes não-F508del. Foram observadas melhorias nos desfechos críticos de função pulmonar, função da proteína CFTR e qualidade de vida relacionada à saúde. O medicamento foi clinicamente eficaz mesmo quando não houve melhora consistente na função da proteína CFTR, como no caso da variante N1303K.

O estudo de revisão sistemática de Lupas et al. (2024) avaliou resultados individuais de pacientes incluídos em estudos observacionais ou séries de casos. A terapia com ELX/TEZ/IVA resultou em aumento mediano de ppVEF1 de +16% para a variante N1303K e +13,5% para a variante G85E. Os autores da revisão destacaram a importância de avaliar sistematicamente estudos menores, como séries e relatos de casos, dada a raridade de muitas variantes não-F508del (192).

No ensaio clínico randomizado VX21-445-124, o grupo tratado com ELX/TEZ/IVA apresentou melhora significativa no ppVEF1 até a semana 24 em comparação ao placebo, com diferença média de 9,2 pontos percentuais entre os grupos (213). O ensaio de braço único (195) mostrou diferença média de 9,5 pontos percentuais no ppVEF1 dos pacientes após 28 dias de tratamento com ELX/TEZ/IVA.

Esses resultados também foram observados no mundo real. No programa francês de uso compassivo de ELX/TEZ/IVA, entre os pacientes considerados respondedores, a melhora no ppVEF1 foi de +11,1 nos pacientes com variantes aprovadas pela FDA à época do estudo e +13,2% nos pacientes sem variantes aprovadas pela FDA. O estudo de coorte de Cromwell et al. (2024) relatou aumento de +7,3 no ppVEF1 em pacientes com ppVEF1 prévio de 40% a 90% e sem prescrição anterior de moduladores da CFTR — a maioria da população no Brasil (11). O estudo CFD-016 encontrou resultados consistentes (138).

Embora haja variabilidade quanto ao grau de melhora da função pulmonar, consistente com a variabilidade dos perfis genéticos dos pacientes com variantes não-F508del, é inegável que há grande benefício no uso de ELX/TEZ/IVA. É importante notar que os ganhos observados em ppVEF1 superam a perda média anual estimada de 1 a 3 pontos por ano para a população geral com FC. Isso demonstra a relevância clínica de ELX/TEZ/IVA na melhora da função pulmonar de pacientes até então não assistidos por moduladores da CFTR. O benefício na função pulmonar se reflete na redução de 80% no número de pacientes que seriam encaminhados para transplante no programa francês de uso compassivo (128).

A melhora na função da proteína CFTR está associada a maiores ganhos terapêuticos com o uso de moduladores da CFTR (106). Além disso, por se tratar de uma doença multissistêmica, melhorar a função da proteína CFTR pode ter impacto positivo na saúde geral dos pacientes. Nesse sentido, foi observada redução na concentração de cloro no suor para a maioria dos pacientes com variantes não-F508del responsivas avaliadas nos estudos incluídos (128,129,139,164,192–196).

Embora a concentração de cloreto no suor seja um biomarcador clássico de função global da CFTR, ausência de resposta nesse desfecho não invalida o benefício clínico observado com ELX/TEZ/IVA em mutações raras como a N1303K. Evidências clínicas demonstram melhora significativa e consistente em desfechos clinicamente relevantes — incluindo função pulmonar e homogeneidade da ventilação e estado nutricional — apesar da manutenção de níveis elevados de cloro no suor. Essa dissociação é explicada pela modulação tecido-específica da CFTR, e pelo mecanismo funcional atípico de algumas mutações como a N1303K, cujo benefício terapêutico ocorre predominantemente por restauração funcional em epitélios respiratórios e intestinais, não plenamente captada pelo teste do suor (215). Isso reforça o fato de que resposta pelo FRT é suficiente, mas não necessária para identificação de variantes responsivas.

Melhorias no escore do domínio respiratório do CFQ-R, no estado nutricional e redução das exacerbações pulmonares também são notáveis. No ensaio clínico randomizado VX21-445-124, os escores do domínio respiratório do CFQ-R melhoraram em média 19,5

pontos no grupo tratado com ELX/TEZ/IVA em comparação ao placebo após 24 semanas de acompanhamento (213). Da mesma forma, após 28 dias de tratamento com ELX/TEZ/IVA, houve melhora de 20,5 pontos nesse escore no ensaio clínico NCT03506061 (195).

Esses achados mostram que o tratamento com ELX/TEZ/IVA alivia sintomas respiratórios, melhora a capacidade de realizar atividades diárias e reduz o desconforto associado à FC — resultados consistentes com os observados em pacientes com pelo menos uma variante F508del, já tratados pelo SUS. Além disso, a melhora na qualidade de vida pode ter impacto positivo na saúde mental dos pacientes. Sentir-se melhor fisicamente pode reduzir ansiedade e depressão, comuns entre esses pacientes (86).

Melhorias no estado nutricional, como aumento de IMC e peso, foram observadas no ensaio clínico NCT03506061 e no estudo em mundo real de Cromwell et al. e no estudo CFD-016 (138,193,195). Pacientes com FC são propensos à desnutrição e ao crescimento prejudicado, principalmente devido à má absorção de nutrientes (221). Sabe-se que o estado nutricional está diretamente relacionado ao estado pulmonar e à sobrevida (222–225). Portanto, melhorias nos parâmetros nutricionais são muito importantes para esses pacientes.

Com relação às exacerbações pulmonares, foi observada redução na taxa desse desfecho com o uso de ELX/TEZ/IVA de 45% e 53%, respectivamente, no estudo de Cromwell et al. (193) e no estudo CFD-016 de Castellani et al. (2025) (138). A redução significativa na taxa de exacerbações pulmonares demonstra que ELX/TEZ/IVA é eficaz no controle da doença e potencialmente na prevenção de complicações respiratórias graves, reduzindo assim o uso de recursos de saúde.

Embora não tenha sido encontrado estudo de comparação direta entre ELX/TEZ/IVA e ivacaftor para as variantes para as quais o ivacaftor é disponibilizado pelo SUS, os estudos de Burgel et al. (2023) (128) e Cromwell et al. (2024) (193) incluíram variantes cobertas pelo ivacaftor e pacientes com uso prévio desse medicamento e

consistentemente mostraram benefício adicional para os pacientes na troca de outros moduladores da CFTR para ELX/TEZ/IVA.

É importante observar que o PCDT de FC recomenda a troca de ivacaftor para ELX/TEZ/IVA em pacientes com falha terapêutica (18). As diretrizes canadenses de consenso clínico reforçam que todos os pacientes elegíveis para monoterapia (ivacaftor) ou terapia dupla (lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor) devem ter a oportunidade de mudar para terapia tripla, pois isso oferece benefícios adicionais aos pacientes (17). Essas recomendações vêm de um ensaio clínico randomizado comparando ELX/TEZ/IVA a ivacaftor para pacientes com uma variante F508del e outra variante de *gating* (226).

A raridade das variantes não-F508del, algumas das quais são encontradas em apenas alguns pacientes no mundo, impõe limitações significativas à geração de evidências. O modelo FRT possui alto poder preditivo do teste, que foi endossado pela Anvisa na avaliação da ampliação da indicação de ELX/TEZ/IVA. Isso é reforçado pelo fato de que mesmo pacientes com variantes consideradas não responsivas pelo teste FRT respondem à terapia tripla, como é o caso de pacientes com a variante N1303K (195) .

Em resumo, as evidências existentes para a população com idade igual ou superior a seis anos e com pelo menos uma variante F508del responsiva demonstram o poder modificador da doença de ELX/TEZ/IVA na história natural da FC.

## 5 ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE

Os principais parâmetros e resultados do modelo de avaliação econômica estão resumidos na **Tabela 25**. A estrutura do modelo é a mesma apresentada para a avaliação de ELX/TEZ/IVA em pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del, a qual foi considerada adequada pela Conitec (227). Cada tópico será discutido em detalhe em sua respectiva seção.

**Tabela 25.** Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-efetividade

Componente	Descrição
<b>Tipo de análise econômica</b>	Análise de custo-efetividade
<b>Tipo de modelo</b>	Microsimulação
<b>Perspectiva</b>	SUS
<b>Desfecho</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
<b>Horizonte temporal</b>	Vida inteira
<b>População</b>	Pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos, com de pelo menos uma variante não-F508del responsiva.
<b>Intervenção</b>	ELX/TEZ/IVA com MCS
<b>Comparadores</b>	MCS disponível no SUS e recomendado no PCDT de Fibrose Cística. Ivacaftor para pacientes com variante <i>gating</i> , em combinação com MCS disponível no SUS
<b>Custo mensal</b>	ELX/TEZ/IVA: R\$ 35.231,28
<b>Custo anual</b>	ELX/TEZ/IVA: R\$ 459.579,47 (não descontado)
<b>Principais fontes de dados</b>	O risco basal de mortalidade foi estimado com base na mortalidade específica por idade da curva de sobrevida da população com FC derivada do Relatório REBRAFC 2016.  Perfis de risco basal foram derivados de diversos ensaios clínicos randomizados de moduladores da CFTR. Essa sobrevida foi ajustada para mudanças nos desfechos clínicos usando um modelo publicado de riscos proporcionais de Cox.

Componente	Descrição
	Desfechos clínicos, taxas de descontinuação, adesão ao tratamento e eventos adversos foram obtidos do estudo VX21-445-124, específico para pacientes não-F508del.
<b>Resultados</b> <b>Caso base (resultados ponderados vs MCS)</b>	<p>O uso de ELX/TEZ/IVA proporcionou aumento médio de 2,1% no ppVEF1 ao longo da vida, comparado à redução de 20,7% no braço MCS. Houve redução de 96,8% na proporção de pacientes submetidos a transplante pulmonar e aumento de 147% na proporção de anos de vida não descontados com doença leve.</p> <p>A sobrevida mediana foi 60,4 anos com ELX/TEZ/IVA e 33,3 anos com o comparador ponderado (MCS ou ivacaftor).</p> <p>ELX/TEZ/IVA proporcionou 5,4 AVAQs (14,0 vs. 8,6) descontados e 21,5 AVAQs (35,5 vs. 14,0) não descontados.</p> <p>O RCEI vs. MCS é de R\$ 610.443 por AVAQ ganho.</p>

AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; ELX/TEZ/IVA: elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor; MCS: melhores cuidados de suporte; 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) de ELX/TEZ/IVA no tratamento de pacientes com FC com seis anos de idade ou mais, com pelo menos uma variante não-F508del no gene *CFTR* que seja responsiva ao medicamento.

## 5.2 Método

### 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 (228).

### 5.2.3 Comparadores

O comparador considerado nesta análise são os MCS e ivacaftor para pacientes com pelo menos uma das nove variantes de *gating* cobertas por este modulador da CFTR.

### 5.2.4 Taxa de desconto e análise de cenários

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e resultados, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (228).

Devido à natureza crônica da FC e ao benefício do ELX/TEZ/IVA em aumentar significativamente a sobrevida dos pacientes, conforme demonstrado no Estudo Brasileiro publicado no ISPOR em 2022 (229), a Vertex propõe diferentes taxas de desconto, seguindo recomendações internacionais (230,231) e a nova Diretriz de Análise Econômica da Rebrats (232). Esses cenários estão detalhados na subseção **Análise de cenário.**

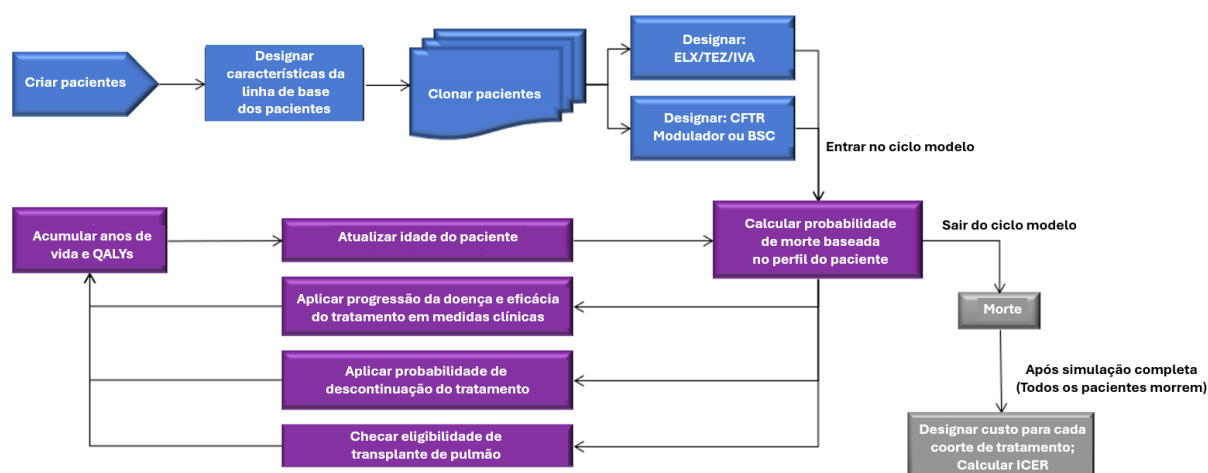
### 5.2.5 Estrutura do modelo

O modelo de custo-utilidade é o mesmo considerado adequado para a tomada de decisão sobre a incorporação de ELX/TEZ/IVA em pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del. Entretanto, este modelo incluiu algumas modificações em relação ao anterior, devido à inclusão de um genótipo diferente de pacientes (227). Trata-se de um modelo de microsimulação desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel®. Essa abordagem é adequada para modelar pacientes com FC, pois captura a heterogeneidade da doença e acompanha características específicas do paciente, dependentes do tempo, bem como os efeitos do tratamento que influenciam a sobrevida.

A estrutura do modelo é apresentada na **Figura 28**. 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 (ou seja, não-F508del elegível ou não elegível ao ivacaftor) são derivadas de dados individuais de pacientes na linha de base provenientes de ensaios clínicos que avaliaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA. Um total de 2.000 pacientes foi simulado para cada coorte de tratamento, a fim de garantir estabilidade nos resultados do modelo. O uso de coortes idênticas assegura que quaisquer diferenças entre as duas coortes nos desfechos modelados sejam atribuíveis ao tratamento recebido, e não a diferenças nas características basais dos pacientes.

**Figura 28.** Estrutura esquemática do modelo de microsimulação



\*As medições clínicas incluem ppVEF1 (percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo), ocorrência de exacerbações pulmonares, escore Z de peso por idade e presença de diabetes.

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; RCEI: incremental cost-effectiveness ratio; AVAQ: quality-adjusted life years.

As previsões de sobrevivência de pacientes individuais ao longo do tempo foram obtidas combinando uma curva de sobrevivência que aproxima a sobrevivência da população brasileira com fibrose cística com um modelo de riscos proporcionais de Cox, que relaciona a sobrevivência na fibrose cística a dez fatores de risco (233). O modelo de riscos proporcionais de Cox desenvolvido por Liou et al. (2001) Usando dados da *Cystic Fibrosis Foundation* dos Estados Unidos (234), foram identificadas as seguintes características clínicas como preditoras de sobrevivência em pacientes com fibrose cística: idade, sexo, ppVEF1, número anual de exacerbações pulmonares, infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus* e *Burkholderia cepacia*), DRFC, escore Z de peso por idade e status de suficiência pancreática.

Essa metodologia permite que a mortalidade seja influenciada pelas diferenças nas características individuais dos pacientes que predizem a sobrevida. As diferenças de sobrevida entre os coortes de tratamento são atribuídas às variações em ppVEF1, número anual de exacerbações pulmonares e escore Z de peso por idade, uma vez que se assume que o tratamento com ELX/TEZ/IVA afeta essas três características. Os parâmetros de eficácia do tratamento para essas três características clínicas são derivados dos ensaios clínicos de ELX/TEZ/IVA.

Os pacientes simulados são avaliados no modelo utilizando ciclos de quatro semanas durante os dois primeiros anos do horizonte temporal, com o objetivo de capturar os resultados de curto prazo (agudos) observados nos ensaios clínicos; após esse período, cada ciclo passa a ter duração de um ano. Em cada ciclo do modelo, são atualizados a idade do paciente, a descontinuação do tratamento, o ppVEF1, o escore Z de peso por idade, a taxa de exacerbações pulmonares, a elegibilidade e ocorrência de transplante pulmonar, além do desenvolvimento de diabetes. Os valores de ppVEF1, exacerbações pulmonares e status do tratamento são armazenados para cada paciente em cada ciclo do modelo. Após a conclusão da microsimulação para todos os pacientes, o modelo agrega as características clínicas em todo o coorte, por exemplo, totalizando o número de anos de vida em cada estrato de ppVEF1 para todo o grupo. Finalmente, os custos são atribuídos ao coorte, e não a cada paciente individualmente.

O modelo foi validado por meio da comparação dos resultados com dados do mundo real provenientes de um estudo de longo prazo com pacientes com fibrose cística tratados com ivacaftor por cinco anos (235,236). As projeções de sobrevida em cinco anos do modelo foram próximas às taxas de mortalidade observadas nos coortes tratados e não tratados com ivacaftor. Os resultados desse exercício confirmam a capacidade do modelo desenvolvido de prever desfechos clínicos de longo prazo, especialmente a sobrevida, para avaliação do tratamento com ELX/TEZ/IVA (230,231).

## 5.2.6 Dados do modelo

### 5.2.6.1 Prevalência genotípica

A prevalência de pacientes portadores de duas variantes não-F508del, sendo pelo menos uma delas coberta pelo ivacaftor (3%), foi obtida a partir do relatório de prevalência de genótipos do REBRAFC (16).

### 5.2.6.2 Mortalidade

A sobrevida de cada paciente foi estimada 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 a sobrevida na FC a nove fatores de risco (233). Essa metodologia permite que a mortalidade seja impactada pelas diferenças nas características individuais dos pacientes que predizem a sobrevida, à medida que essas características evoluem ao longo do tempo.

### 5.2.6.3 Derivação da função de sobrevida para pacientes com fibrose cística

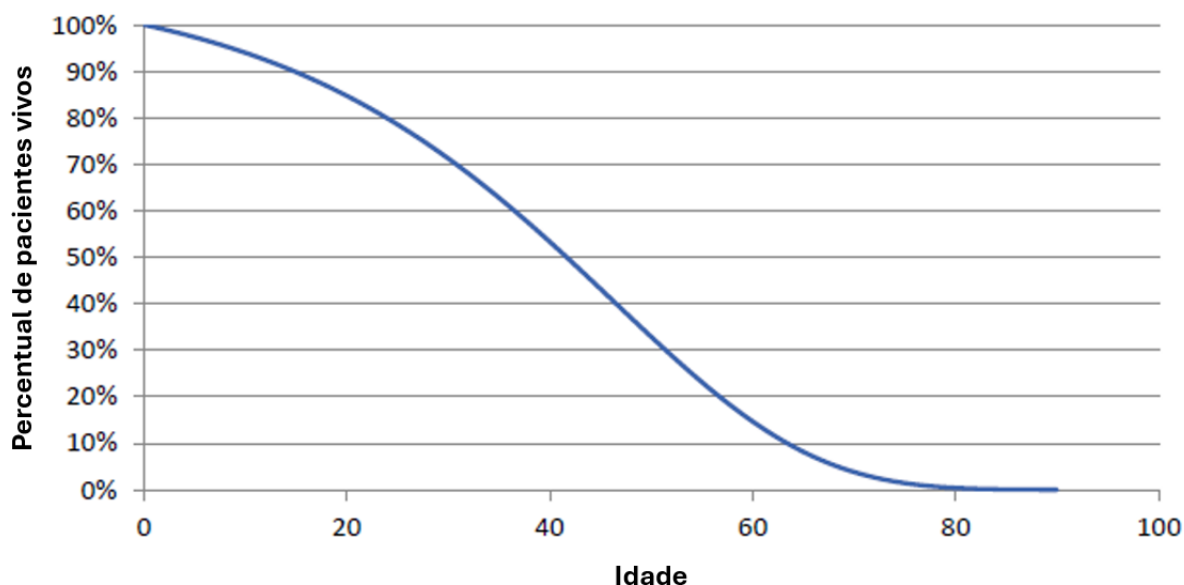
A sobrevida da população com fibrose cística na ausência de ELX/TEZ/IVA foi baseada na curva de sobrevida publicada no relatório de 2016 do REBRAFC (227,237). A curva de 2019 não foi utilizada por não ser considerada válida pelo GBEFC (238). Para derivar uma curva de referência que fornecesse probabilidades de sobrevida ao longo da vida, foi criada uma função ajustando equações paramétricas aos dados observados de sobrevida do registro. Essas curvas projetadas foram então utilizadas para estimar o risco basal de mortalidade em pacientes com fibrose cística.

A curva de Kaplan-Meier publicada no registro brasileiro de 2016 foi digitalizada utilizando o programa *Engauge*, um software de digitalização que permite a extração eficiente e precisa dos dados da curva original. Os dados individuais foram gerados com base nas curvas digitalizadas e no número de pacientes em cada coorte, seguindo a metodologia descrita por Ishak et al. (2013) e Tierney et al. (2007) (239,240)

A distribuição de Gompertz foi utilizada no ajuste paramétrico da função de sobrevivência por apresentar o melhor ajuste. Os parâmetros da função de sobrevivência baseada na distribuição de Gompertz utilizados no modelo de custo-efetividade foram: escala ( $\lambda$ ) = 0,00476255 e forma ( $\gamma$ ) = 0,0513 (**Figura 29**).

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

**Figura 29.** Projeções de sobrevivência do caso base, assumindo uma distribuição de Gompertz – com base na população fornecida pelo REBRAFC



Foi estimada também uma comparação das projeções das curvas de sobrevivência 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 sobrevivência, enquanto a sobrevivência 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 sobrevivência. 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 os parâmetros da distribuição são os mesmos utilizados na avaliação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del, a qual foi considerada adequada pela Conitec (227).

#### 5.2.6.4 Relacionando as características individuais dos pacientes à sobrevida

A razão de risco (HR) para cada indivíduo no início do estudo é estimada com base na mortalidade específica por idade a partir da curva geral de sobrevida ajustada por HR. Após a linha de base, a razão de risco para cada indivíduo é recalculada em cada ciclo do modelo, ajustando os valores conforme as mudanças nas características clínicas ao longo do tempo, utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox desenvolvido por Liou et al. (2001) (233).

Embora o modelo de riscos proporcionais de Cox não tenha sido atualizado desde sua publicação em 2001, os autores avaliaram o desempenho do modelo original utilizando dados mais recentes do Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation em 2015 e concluíram que o modelo original ainda apresenta excelente calibração e discriminação quando aplicado a coortes posteriores, permanecendo um modelo robusto para predição de sobrevida em coortes atualizadas (241,242). Esses resultados sustentam o uso desse modelo de 2001 no presente estudo. As variáveis e seus respectivos coeficientes são apresentados na **Tabela 26**.

**Tabela 26.** Variáveis preditoras de sobrevida no modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001) (233) e respectivos coeficientes

Variável	Coefficiente	Erro padrão
Idade (por ano)	0,011	0,0049
ppVEF1 (por ponto percentual)	-0,042	0,0025
Sexo (feminino = 1)	0,15	0,074
Escore Z de peso por Idade	-0,28	0,041
Suficiência pancreática (sim = 1)	-0,14	0,23
Diabetes (sim = 1)	0,44	0,098
<i>S. aureus</i> (sim = 1)	-0,25	0,09
<i>B. cepacia</i> (sim = 1)	1,41	0,19
Número anual de exacerbações pulmonares agudas (máx. 5)	0,35	0,024
Exacerbações pulmonares × <i>B. cepacia</i>	-0,28	0,06

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

A HR inicial de um indivíduo fornece o ponto de partida para projetar a sobrevida ao longo do horizonte do modelo. Em cada ciclo do modelo, a razão de risco do paciente é ajustada 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 a HR relativa aos próprios valores do paciente no ciclo anterior. A HR é calculada 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  $\beta_j$  é o coeficiente do modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001) (233) para o fator de risco  $j$ , o  $x_j$  representa os valores atuais dos fatores de risco do indivíduo no ciclo corrente, e  $\bar{x}_j$  no ciclo anterior. Essa HR ajustado é aplicado ao risco do ciclo anterior para derivar o risco no ciclo atual. Repetindo esse processo múltiplas vezes, é possível estimar a razão de risco anual para pacientes com qualquer perfil inicial de fatores de risco ao longo de todo o horizonte temporal.

O risco de mortalidade estimado para pacientes com fibrose cística no modelo não deve ser inferior ao da população geral brasileira. Para impor esse limite, foram utilizados dados de tábuas de vida específicas por idade e sexo do Brasil (241). 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 tábuas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (241). O risco de morte atribuído ao indivíduo em um determinado ciclo é o maior valor 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 calculada para o ciclo e  $t$  é a duração do ciclo (em anos) (242). Após a morte, o paciente sai do modelo, e o perfil do próximo paciente entra no cálculo.

#### 5.2.6.5 Estimativa da sobrevida da população

Para calcular uma curva de sobrevida populacional a partir desses dados, é necessário determinar o número de pacientes sob risco de morte em cada idade, bem como o número de óbitos em cada faixa etária. A partir disso, a sobrevida em cada ponto do

tempo é calculada utilizando a equação do limite do produto de Kaplan-Meier (243), descrita a baixo:

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

Onde a sobrevida no tempo zero ( $S(0)$ ) é definida como 100%. Essa fórmula fornece a sobrevida em cada ponto do tempo, que é utilizada para gerar as curvas de sobrevida e derivar a estimativa da mediana de sobrevida.

### 5.2.7 Características de baseline

Quatro das características clínicas selecionadas para o ajuste de sobrevida (idade, sexo, ppVEF1 e escore Z de peso por idade) foram obtidas a partir dos dados basais, em nível individual, de pacientes que participaram do estudo VX21-445-124 (138,139).

A taxa de exacerbações pulmonares que requerem antibióticos IV e/ou hospitalização ocorridas no ano anterior à linha de base foi prevista condicionalmente ao ppVEF1 e à idade, utilizando 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) (244,245).

O status de DRFC foi atribuído com base na idade dos pacientes no início do modelo, utilizando a prevalência específica por idade de CFRD conforme relatado no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (4,04% para pacientes com idade igual ou superior a seis anos) (11).

Conforme descrito abaixo, na seção Progressão da doença e efeito do tratamento, ppVEF1, exacerbações pulmonares, escore Z de peso por idade e status de DRFC 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 permaneçam inalterados em relação à 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 sobrevida de cada paciente simulado no modelo são atualizadas no início de cada ciclo. Essas características incluem idade, ppVEF1, exacerbações pulmonares, escore Z de peso por idade e DRFC. 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 do modelo. Idade e diabetes são atualizados no início de cada ciclo, mas não sofrem influência do tratamento atribuído. Já ppVEF1, escore Z de peso por idade e número anual de exacerbações pulmonares são atualizados a cada ciclo e podem diferir entre os 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 estudos de extensão abertos correspondentes, quando disponíveis. As entradas do modelo também são informadas ou fundamentadas por dados das análises interinas dos estudos de extensão abertos, 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 relação ao valor basal, aplicado imediatamente após o início do tratamento. A magnitude e a duração dessa melhora aguda no ppVEF1 são baseadas nos achados ajustados por placebo do estudo VX21-445-124. Assume-se que os pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA experimentem um aumento de 9,2 pontos percentuais nas primeiras 24 semanas da simulação do modelo, enquanto os pacientes em uso de ivacaftor apresentem um aumento de 9,3 pontos percentuais. Um resumo do aumento agudo no ppVEF1 é apresentado na **Tabela 27**. Como os dados de eficácia do tratamento são ajustados por placebo, os pacientes tratados apenas com MSC não apresentam alteração no ppVEF1 durante o período agudo inicial.

**Tabela 27.** Dados do modelo para o aumento agudo no ppVEF1 em relação à linha de base durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos

Modulador da CFTR	Aumento agudo em ppVEF1 aplicado ao modelo para indivíduos iniciando o tratamento com 6 anos ou mais
ELX/TEZ/IVA	+9,2 aplicado aos 6 anos – pressuposto baseado na eficácia observada em pacientes com idade $\geq 6$ anos no estudo VX21-445-124 (246)
IVA	+9,3 aplicado aos 6 anos – pressuposto baseado na mudança ajustada pelo placebo em relação ao valor basal observada em pacientes com idade $\geq 6$ anos na metanálise de IVA não-F508del (com base na estimativa agrupada de eficácia dos estudos STRIVE, ENVISION e KONDUCT) (133,135)

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

### **Declínio em longo prazo de ppVEF1**

As estimativas de declínio anual da função pulmonar na ausência de tratamento com um modulador da CFTR, aplicadas ao longo do horizonte temporal para MCS, foram obtidas a partir de dois estudos de mundo real e estão descritas na **Tabela 28**. Os dois estudos são prospectivos, multicêntricos, baseados em consultas, e observacionais, envolvendo pacientes com FC nos EUA e Canadá, incluindo todos os genótipos. Foram conduzidos em adultos com idade igual ou superior a 18 anos ( $n=4.161$ ; dados coletados entre 1994-2005) e em pacientes pediátricos com idade menor que 18 anos ( $n=4.866$ ; dados coletados entre 1994-1997), respectivamente (186,187).

O declínio anual da função pulmonar na ausência de tratamento com modulador da CFTR para pacientes com variantes responsivas a ELX/TEZ/IVA não-F508del não está disponível, provavelmente devido ao grande número de variantes *CFTR* individualmente raras, à ampla distribuição geográfica dos pacientes e à baixa prevalência absoluta. Assim, os dois estudos apresentam a taxa anual de declínio de ppVEF1 para todos os pacientes com FC (186,187).

**Tabela 28.** Dados do modelo por mudanças em ppVEF1 idade dependentes

Idade	Taxa
6 - 8 anos	-1,12
9 - 12 anos	-2,39
13 - 17 anos	-2,34
18 - 24 anos	-1,92
≥25 anos	-1,45

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

Fonte: Konstan (186,187).

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 começa para todos os pacientes após o término do período agudo inicial, ou seja, depois da melhora aguda em ppVEF1 aplicada aos pacientes que iniciam o tratamento. Para pacientes recebendo ELX/TEZ/IVA, aplica-se uma redução de 90% nas taxas de declínio observadas entre pacientes não tratados, para 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 igual ou superior a 12 anos tratados com ELX/TEZ/IVA por até 192 semanas no Estudo 105 foram pareados por escore de propensão a 1.561 pacientes controle não tratados do registro F/MF dos Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation dos EUA (247). A taxa anualizada estimada de mudança em ppVEF1 entre pacientes F/MF e F/F tratados com ELX/TEZ/IVA durante o período do estudo foi de +0,04 pontos percentuais, comparada a um declínio de -1,88 pontos percentuais observado no grupo

controle pareado, resultando em uma mudança total de 102,1% (IC95%: 87,5% a 116,8%) na taxa de declínio da função pulmonar.

Resultados comparáveis foram observados em um estudo longitudinal, retrospectivo, 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 na função pulmonar, em média, entre a coorte tratada com ELX/TEZ/IVA ao longo de até 2 anos de seguimento (taxa anualizada de mudança: -0,03 [IC95%: -0,18 a 0,07]), resultando em uma redução de 99% na taxa de declínio de ppVEF1 (IC95%: 92% a 103%) quando comparada à coorte em MCS (-2,24 [IC95%: -2,66 a -1,80]). Embora tanto a análise de taxa de mudança pareada ao registro do Estudo 105 quanto o estudo de coorte com MCS tenham mostrado ausência de declínio em ppVEF1 em relação aos controles não tratados ao longo de períodos prolongados, 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, permitindo algum declínio da função pulmonar ao longo do horizonte de vida (247).

Na ausência de dados clínicos de longo prazo disponíveis para estimar diretamente o efeito de ELX/TEZ/IVA sobre o declínio de ppVEF1 em pacientes entre 6 e 11 anos, o modelo assume que a redução na taxa anual de declínio em ppVEF1 é consistente com as estimativas usadas em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, ou seja, 90%. Essa é uma suposição conservadora, já que a análise interina do estudo de extensão aberta de ELX/TEZ/IVA conduzido em pacientes de 6 a 11 anos, Estudo VX19-445-107 (Estudo 107), mostrou que as melhorias em ppVEF1 observadas ao longo de 24 semanas de tratamento no Estudo 106 (diferença LS média: 10,2; IC95%: 7,9 a 12,6) foram sustentadas por mais 144 semanas de tratamento (mudança LS média do basal até a Semana 144 do Estudo de extensão aberta 107: 10,1; IC95%: 6,0 a 14,1), resultando em uma taxa anual de mudança em ppVEF1 de +0,10 pontos percentuais (IC95%: -0,92 a 1,12) (248). A manutenção da função pulmonar observada com ELX/TEZ/IVA contrasta com o declínio esperado de 1 a 2 pontos percentuais por ano em pacientes não tratados entre 6 e 11 anos (**Tabela 29**) (187,249).

A análise pareada ao registro para IVA foi conduzida usando dados de ensaios clínicos de pacientes com idade entre 6 e 11 e igual ou superior a 12 anos. Portanto, a redução de 47,1% na taxa anual de declínio de ppVEF1 observada na análise é aplicada a pacientes de 6 e 11 e igual ou superior a 12 anos tratados com ivacaftor nas populações *F/Gating* e não-F508del responsivas a ELX/TEZ/IVA no modelo (**Tabela 29**) (111).

**Tabela 29.** Redução de longo prazo na taxa de declínio de ppVEF1 para pacientes com fibrose cística não-F508del em tratamento com Modulador da CFTR

Modulador da CFTR	Redução na taxa de declínio de ppVEF1 em relação ao MCS isolado
ELX/TEZ/IVA	90,0%
IVA	47,1%

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

### **Exacerbação pulmonar**

O modelo de microssimulação acompanha as exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos de eventos preditivos de sobrevida em pacientes com FC (233). 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 da *Cystic Fibrosis Foundation* dos EUA de 2004, baseada em uma publicação de Goss et al. (2007) (244), na qual as taxas de exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalização aumentaram com a redução do ppVEF1. Os dados reportados foram ajustados a uma função exponencial para fornecer uma relação contínua entre as taxas de exacerbação pulmonar e o ppVEF1 (245):

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

Duas equações são aplicadas: uma para pacientes 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 taxas de exacerbações pulmonares para pacientes com idade igual ou superior a seis anos tratados apenas com MCS são previstas com base no ppVEF1 em cada ciclo ao longo do horizonte temporal do modelo, usando a relação descrita acima. Ele se aplica aos pacientes simulados tratados com ELX/TEZ/IVA para idades iguais e superiores 12 anos,

mas a taxa é multiplicada por uma razão de taxas para refletir o benefício do tratamento nesse desfecho. As taxas de exacerbações pulmonares foram derivadas dos principais ensaios realizados em pacientes com idade igual e superior a 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 em ppVEF1.

Para ajustar uma possível dupla contagem dos efeitos do tratamento sobre ppVEF1 e exacerbações pulmonares no modelo, foram utilizadas técnicas de calibração para derivar uma razão de taxas de exacerbações para ELX/TEZ/IVA em relação ao MCS que considera a melhora aguda em 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 razão relativa de exacerbações 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 observadas nos ensaios clínicos.

Pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variantes F-508del responsiva tratados com ELX/TEZ/IVA apresentaram significativamente menos exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalização em comparação com placebo: 0,04 eventos por ano versus 0,24 por ano para placebo, resultando em uma razão de taxas de 0,15. A razão de taxas de 0,15 foi então calibrada ao longo de um período de dois anos, resultando em uma razão ajustada de 0,28 (246) (**Tabela 30**).

Com base na meta-análise conduzida usando o subconjunto de pacientes dos ensaios ivacaftor STRIVE, ENVISION e KONDUCT que não apresentavam a variante F508del no segundo alelo, pacientes tratados com ivacaftor com idade igual ou superior a seis anos tiveram menos exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalização em comparação com placebo: 0,47 eventos por ano versus 0,70 por ano para placebo, resultando em uma razão de taxas de 0,67. Esse efeito do tratamento

foi calibrado ao longo de um período de dois anos para chegar a uma razão ajustada de 0,88, que foi aplicada aos pacientes não-F508del responsivos a ELX/TEZ/IVA com idade igual ou superior a seis anos tratados com ivacaftor (95,133,135) (**Tabela 30**).

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 (227).

**Tabela 30.** Inputs do modelo para taxa de exacerbação pulmonar em moduladores de CFTR

Modulador da CFTR	Razão de taxas de exacerbação pulmonar não calibrada	Fonte	Razão de taxas de exacerbação pulmonar calibrada
ELX/TEZ/IVA	0,15	Study 124 (246)	0,28
IVA	0,67	STRIVE, ENVISION, e KONDUCT) (95,133,135)	0,88

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor; IVA: ivacaftor

### **Escore Z de peso para Idade**

Pacientes na população não-F508del responsiva que iniciam ELX/TEZ/IVA a partir dos seis anos são assumidos como tendo um aumento agudo no escore z de peso para idade de 0,11 ao longo de 24 semanas da simulação do modelo, com base nos achados ajustados por placebo do estudo VX21-445-124 (**246**). Pacientes que iniciam tratamento com ivacaftor a partir dos seis anos são assumidos como tendo um aumento agudo no escore Z de peso para idade de 0,35 ao longo de 24 semanas da simulação, com base nos resultados da metanálise conduzida usando o subconjunto de pacientes dos ensaios de ivacaftor STRIVE, ENVISION e KONDUCT que não apresentavam a variante F508del no segundo alelo (**Tabela 31**) (95, 133, 135).

**Tabela 31.** Entradas do modelo para aumento agudo no escore Z de peso para idade

Modulador da CFTR	Fonte
ELX/TEZ/IVA	+0,11 ao longo de 24 semanas, com base na mudança ajustada por placebo em relação ao valor basal observada em pacientes com idade ≥6 anos no estudo VX21-445-124 (246)
IVA	+0,35 ao longo de 24 semanas, com base na mudança ajustada por placebo em relação ao valor basal observada em pacientes com idade ≥6 anos na metanálise de IVA não-F508del (STRIVE, ENVISION e KONDUCT) (95,133,135)

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor; IVA: ivacaftor

### **Diabetes relacionada à fibrose cística**

A DRFC é comum em adolescentes e adultos com a doença, pois ela compromete gravemente a função pancreática. Cada paciente que não apresentava diabetes no início da análise poderia potencialmente desenvolver diabetes em cada ciclo subsequente.

O risco de desenvolver diabetes em cada ciclo do modelo foi estimado com base na prevalência anual de casos de DRFC no Brasil (4,04%), segundo o REBRAFC 2021 (11), e ajustado pela incidência anual específica por idade e sexo obtida em um estudo com pacientes do Registro Britânico de Fibrose Cística durante 1996-2005 (250), na ausência de dados locais.

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 total de 15.010 pessoas/ano de seguimento. Na ausência de estimativas de incidência específicas por genótipo, a incidência anual de DRFC derivada deste estudo foi aplicada a todos os pacientes **(Tabela 32)**.

A incidência do Reino Unido foi utilizada devido à ausência de dados locais após revisão da literatura brasileira preparada para este dossiê. Essas entradas são as mesmas utilizadas na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del iniciando tratamento aos seis anos ou mais e foram consideradas adequadas pela Conitec (227).

**Tabela 32.** Incidência de diabetes relacionada a FC por pessoa-ano

Idade (anos)	Homem	MUlher
6 - 9	0,008	0,016
10 - 19	0,039	0,060
20 - 29	0,049	0,071
30 - 39	0,065	0,072
≥40	0,051	0,029

### 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 (227).

#### **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 clínico de Fase 3. As taxas anualizadas de descontinuação para o período pós-inicial/agudo (24–72 semanas) foram derivadas do estudo de extensão.

**Tabela 33** apresenta as taxas anuais de descontinuação por genótipo e idade de início do tratamento. 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 ponto de descontinuação. No período pós-agudo, o ppVEF1 para um paciente descontinuado diminui de acordo com os valores dependentes da idade assumidos para pacientes em MCS em cada população (ou seja, sem redução aplicada).

**Tabela 33.** Taxa anual de descontinuação no tratamento da fibrose cística com ELX/TEZ/IVA

Modulador da CFTR	Pacientes iniciando tratamento com 6 anos ou mais		
	Período (semanas)	Taxa anual	Fonte
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,054	Estudo124 (246)
	24-72	0,028	Estudo 125
IVA	0-24	0,015	STRIVE, ENVISION e KONDUCT) (95,133,135)
	24-168	0,014	Pressuposto baseado em dados agrupados de PERSIST e KONTINUE (112)

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

### **Adesão ao tratamento**

Com base nos dados de contagem de comprimidos nos ensaios clínicos de Fase 3 relevantes, as taxas de adesão específicas por tratamento são aplicadas ao custo dos moduladores da CFTR durante o período inicial do ensaio (**Tabela 34**).

**Tabela 34.** Adesão ao ELX/TEZ/IVA aplicada durante o período agudo

Modulador da CFTR	Taxa aplicada	Fonte
ELX/TEZ/IVA	98,3% por 24 semanas	Baseado no estudo VX21-445-124 (58)
IVA	96,4% por 24 semanas	Média ponderada de STRIVE, ENVISION e KONDUCT (95,133,135)

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

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 corte retrospectivo que analisou o impacto do ivacaftor na utilização de recursos de saúde em um banco de dados administrativo dos EUA (251). 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, esse 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 qualquer causa após o início do ivacaftor ( $p = 0,021$ ) (251). Isso é muito semelhante à eficácia clínica observada com o uso de ivacaftor em um estudo randomizado, controlado por placebo, de Fase 3, que demonstrou uma redução de 37% nas exacerbações pulmonares que requerem hospitalização ao longo de um período de tratamento de 48 semanas em comparação com placebo (133). Portanto, a eficácia de ELX/TEZ/IVA ao longo do tempo não foi ajustada.

#### 5.2.8.2.1 Transplante pulmonar

De acordo com o PCDT para FC (18), o transplante pulmonar deve ser considerado para pacientes com fibrose cística conforme as Normas Técnicas do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde (252–254). O 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:  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg; (c) hipercapnia  $> 50$  mmHg; e (d) evolução clínica com exacerbações mais frequentes e mais graves ou infecções por cepas bacterianas multirresistentes (252–254). 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 recebe o transplante. Isso ocorre devido a vários fatores, incluindo requisitos da lista de espera, disponibilidade de um órgão compatível e 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 receberão 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 (255).

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 alocadas com base no tempo desde o transplante. Foi assumido um risco anual constante de mortalidade pós-transplante pulmonar de 14,2% no primeiro ano após o transplante e de 5,4% em cada ano subsequente. Essas estimativas são 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 sobrevida mediana de 9,9 anos (84).

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 (227). O REBRAFC informa o número total de transplantes pulmonares realizados, mas não o número de pacientes com  $ppVEF1 \leq 30\%$ . Quanto à sobrevida, não foi encontrada na literatura curva específica para FC no Brasil.

### 5.2.8.3 Eventos adversos

EAs, excluindo exacerbações pulmonares, que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA e apresentaram diferença  $\geq 1\%$  entre pacientes tratados e placebo no Estudo 124 foram selecionados para inclusão no modelo econômico. 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 pacientes com variantes não-F508del responsivas a ELX/TEZ/IVA que iniciaram tratamento a partir dos seis anos, as taxas de EA observadas nos braços placebo e ELX/TEZ/IVA do Estudo 124 foram aplicadas, respectivamente, a todos os pacientes com idade igual ou superior a seis anos recebendo apenas MCS e ELX/TEZ/IVA (58). As taxas de EA para pacientes que iniciaram tratamento com ivacaftor a partir dos seis anos nessa população foram derivadas com base nas taxas agrupadas de EA dos estudos STRIVE, ENVISION e KONDUCT (95,133,135).

As probabilidades de ocorrência de cada EA observadas durante as respectivas durações dos estudos foram convertidas em taxas constantes de eventos para serem usadas como entradas no modelo. As taxas de EA foram aplicadas ao longo do horizonte temporal. A **Tabela 35** apresenta a lista de EA incluídos e as taxas anualizadas de ocorrência.

**Tabela 35.** Taxa anual de eventos adversos por comparadores em pacientes que iniciam tratamento aos 6 anos de idade ou mais

Eventos adversos	MCS	ELX/TEZ/IVA	Ivacaftor
Dor de cabeça	0,295	0,431	0,458
Diarréia	0,224	0,294	0,259
Rash cutâneo	0,021	0,537	0,156
Rinite	0,131	0,222	0,076
Influenza	0,043	0,199	0,046
Constipação	0,087	0,165	0,016

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 ELX/TEZ/IVA é apresentado na **Tabela 36**. Esse preço representa um desconto de 66,6% sobre o PMVG 18% e 54,5% de desconto sobre o PMVG sem imposto. O preço considerado para ivacaftor foi o de aquisição pelo Ministério da saúde, de R\$ 50.039,92 a caixa.

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 37**).

**Tabela 36.** Preço proposto para ELX/TEZ/IVA

Medicamento	PMVG 18%	Desconto sobre o PMVG 18%	PMVG sem imposto	Desconto sobre PMVG sem imposto	Preço proposto
Elexacaftor 100 mg / tezacaftor 50 mg / ivacaftor 75 mg + ivacaftor 75 mg	R\$ 105.654,17	66,6%	R\$ 77.353,94	54,4%	R\$ 35.231,28
Elexacaftor 80 mg / tezacaftor 40 mg / ivacaftor 60 mg + ivacaftor 59,5 mg	R\$ 105.654,17	66,6%	R\$ 77.353,94	54,5%	R\$ 35.231,28

PMVG: preço máximo de venda ao governo

Fonte: Lista de preços de medicamentos (CMED) de Novembro/2025 (256).

**Tabela 37.** Custo anual do tratamento com ELX/TEZ/IVA e ivacaftor

	ELX/TEZ/IVA	Ivacaftor
Preço proposto	R\$ 35.231,28	R\$ 50.039,92
Unidades por embalagem	56	56
Unidades por dose diária	2	2
Custo anual do tratamento*	R\$ 459.579,47	R\$ 652.752,89

\* Cálculo 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 e após 1 ano para ivacaftor.

#### 5.2.9.2 Custo anual de monitoramento de moduladores da CFTR

Os custos dos testes de função hepática e das consultas com oftalmologista foram aplicados aos pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA ou ivacaftor, conforme a seção “Advertências e Precauções” das respectivas bulas. Para ELX/TEZ/IVA, os testes de função hepática são recomendados mensalmente nos primeiros seis meses e nos meses nove e 12 após o início do tratamento. Para ivacaftor, os testes são recomendados nos meses três, seis, nove e 12 após o início do tratamento. Para ambos os tratamentos, também foram consideradas duas consultas com profissional de saúde ocular no primeiro ano. Nos anos subsequentes, foi considerado um teste de função hepática e uma consulta médica (**Tabela 38**). Os custos dos procedimentos foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP), sendo: 0202010643 – Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (GOT) (R\$ 2,01); 0202010651 – Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (GPT) (R\$

2,01); 0202010201 – Dosagem de bilirrubinas totais e frações (R\$ 2,01); 0301010072 – Consulta médica especializada (R\$ 10,00).

**Tabela 38.** Custo anual de monitorização de moduladores da CFTR

Descrição	ELX/TEZ/IVA	Ivacaftor
Custo anual para o primeiro ano	R\$ 68,24	R\$ 44,12
Custo anual para os demais anos	R\$ 16,03	R\$ 16,03

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

### 5.2.9.3 Custo de gerenciamento da doença

Os custos de monitoramento da doença foram incluídos no modelo para capturar os gastos com cuidados médicos rotineiros para FC, incluindo consultas, internações, prevenção de infecções, manejo de comorbidades, entre outras despesas relacionadas. Esses custos são aplicados no modelo conforme a gravidade da doença, definida pelos limiares de ppVEF1: ppVEF1 >70, ppVEF1 40-70 e ppVEF1 <40. Eles são divididos entre custos anuais não relacionados a exacerbações pulmonares e custos relacionados a eventos de exacerbação pulmonar, para evitar dupla contagem. Para manter consistência, os custos anuais considerados neste dossiê são os mesmos utilizados na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del e ivacaftor para pacientes com variantes *gating* selecionadas, ambos considerados adequados pela Conitec (227,257).

Dados públicos do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DataSUS, de abril/2020 a março/2021, foram usados para estimar o custo anual de monitoramento e tratamento de exacerbações pulmonares. Os CIDs utilizados foram: E84, E84.0, E84.1, E84.8, E84.9. O banco RD foi usado 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. avaliaram o impacto do ivacaftor em desfechos de internação relacionados à FC nos EUA (258). Taxas e 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 redução de 81% nas internações após início do tratamento. 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 em outros custos de medicamentos foi derivado de um estudo retrospectivo com 84 pacientes que receberam ivacaftor entre 2012 e 2014 em um plano de saúde comercial nos EUA (171). O estudo avaliou mudanças em exacerbações pulmonares, internações e uso de antibióticos IV nos 12 meses antes e depois do início da terapia. Observou-se redução significativa no uso de antibióticos IV ambulatoriais (de 29,8% para 16,7%, redução de 44,0%) e antibióticos inalados (de 47,6% para 36,9%, redução de 22,5%). A redução de 22,5% no uso de antibióticos inalados foi considerada representativa da redução nos custos de tobramicina para pacientes tratados com moduladores da CFTR. No modelo, o custo total da farmacoterapia para tratamento padrão foi de R\$6.098,39 e, para moduladores da CFTR, aplicou-se redução de 22,5% no uso de tobramicina (os custos dos demais medicamentos, alfadornase e pancreatina, foram os mesmos com MCS).

Os valores encontrados no DataSUS para cuidados hospitalares, ambulatoriais e farmacêuticos foram assumidos como correspondentes ao MCS. Para pacientes usando moduladores da CFTR, aplicaram-se as reduções apresentadas acima para custos de medicamentos e monitoramento hospitalar. O custo do cuidado ambulatorial foi o mesmo para ambos os grupos. Assumiu-se que esses valores 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 39**).

**Tabela 39.** Custos anuais de manejo da doença dos pacientes, de acordo com o grupo de tratamento

Grupo	Gravidade da doença	Custo anual			Custo médico anual total
		Internação	Ambulatorial	Farmacoterapia	
MCS	ppVEF1 ≥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 e ivacaftor	ppVEF1 ≥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

ELX/TEX/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; MCS: melhores cuidados de suporte; ppVEF1: percentual previsto do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.

Diversos estudos em mundo real demonstraram o impacto dos moduladores da CFTR nas exacerbações pulmonares, incluindo aquelas que requerem internação e/ou antibióticos IV. Hassan et al. (2016), em uma revisão de prontuários de pacientes nos EUA, relataram que menos exacerbações pulmonares exigiram internação nos 12 meses após o início do tratamento com ivacaftor, em comparação aos 12 meses anteriores (13% vs. 25%,  $p = 0,033$ ) (259). Esses dados sugerem que os moduladores da CFTR reduzem o uso de recursos associados aos eventos de exacerbação pulmonar quando 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, para não superestimar o impacto do tratamento nas 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”, entre abril de 2020 e março de 2021 (**Tabela 40**). Esse procedimento não foi considerado nos custos apresentados na **Tabela 39**, para evitar dupla contagem.

**Tabela 40.** Custo do evento de exacerbação pulmonar por faixa de ppVEF1

Função pulmonar	Custo do evento de exacerbação pulmonar
ppVEF1 ≥ 70	R\$ 2.170,02

Função pulmonar	Custo do evento de exacerbação pulmonar
ppVEF1 70-40	R\$ 2.411,13
ppVEF1 < 40	R\$ 2.652,25

ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo.

#### 5.2.9.4 Custos de transplante pulmonar

Para fins de consistência, os custos de transplante pulmonar e monitoramento considerados neste dossiê são os mesmos utilizados na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del e ivacaftor para pacientes com variantes *gating* selecionadas, ambos considerados adequados pela Conitec (227,257).

Os custos de transplante e 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”) de janeiro/2010 a dezembro/2021. Por meio de relacionamento determinístico-probabilístico, 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, realizou-se busca no SIGTAP para imputar custos. Caso o procedimento não tivesse valor na Tabela SUS, foi feita 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.

Os custos anuais de acompanhamento apresentados na **Tabela 41** correspondem ao custo médio anual por paciente. Devido ao pequeno número de pacientes com dados disponíveis a partir do terceiro ano, aplicou-se o mesmo custo de monitoramento do segundo ano para todos os anos subsequentes.

**Tabela 41.** Custo do transplante pulmonar e acompanhamento de pacientes transplantados

Componente de custo	Custos
Transplante (procedimento cirúrgico)	R\$ 85.690,66
Acompanhamento no primeiro ano	R\$ 24.335,35

Componente de custo	Custos
Acompanhamento no segundo ano	R\$ 19.475,99
Acompanhamento nos anos subsequentes	R\$ 19.475,99

#### 5.2.9.5 Custos de eventos adversos

Para estimar os custos dos eventos adversos, foram considerados os valores dos procedimentos do Sigtap, ponderados pela taxa anualizada de ocorrência em cada faixa etária, conforme mencionado anteriormente na subseção de **eventos adversos (Tabela 42)**. 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 (227).

**Tabela 42.** Custos por evento adverso

Evento adverso	Custo por evento	Ivacaftor		ELX/TEZ/IVA		MCS		Procedimentos Sigtap
		6-11 anos	≥12 anos	6-11 anos	≥12 anos	6-11 anos	≥12 anos	
Cefaléia	R\$ 10,00	R\$ 4,58	R\$ 4,58	R\$ 4,31	R\$ 4,31	R\$ 2,95	R\$ 2,95	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Diarréia	R\$ 324,90	R\$ 84,07	R\$ 84,07	R\$ 95,47	R\$ 95,47	R\$ 72,64	R\$ 72,64	03.03.01.006-1 - Tratamento de doenças infecciosas intestinais
Rash cutâneo	R\$ 10,00	R\$ 1,56	R\$ 1,56	R\$ 5,37	R\$ 5,37	R\$ 0,21	R\$ 0,21	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Rinite	R\$ 10,00	R\$ 0,76	R\$ 0,76	R\$ 2,22	R\$ 2,22	R\$ 1,31	R\$ 1,31	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Influenza	R\$ 582,42	R\$ 26,76	R\$ 26,76	R\$ 115,97	R\$ 15,97	R\$ 24,99	R\$ 24,99	03.03.14.015-1 - Tratamento de pneumonia ou influenza (gripe)
Constipação	R\$ 10,00	R\$ 0,16	R\$ 0,16	R\$ 1,65	R\$ 1,65	R\$ 0,87	R\$ 0,87	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
<b>Custo total (por paciente/ano)</b>		<b>R\$ 117,88</b>	<b>R\$ 117,88</b>	<b>R\$ 225,00</b>	<b>R\$ 225,00</b>	<b>R\$ 102,97</b>	<b>R\$ 102,97</b>	

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; MCS: melhores cuidados de suporte; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

### 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 (227). Foi calculado um fator de correção de 0,95 usando o método multiplicativo sobre a média de utilidade das populações do Brasil e do Reino Unido. Esse fator foi aplicado às utilidades do modelo de regressão e ao estado de transplante pulmonar (260). 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 Utilidades por regressão

Solem et al. (261,262) estimaram uma equação que define a relação entre utilidade (escores do instrumento EQ-5D) e dois fatores de risco: ppVEF1 e ocorrência de exacerbações pulmonares. A relação estimada é:

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

Onde U o escore de utilidade obtidos a partir do EQ-5D e  $\beta_0$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , são coeficientes do modelo.

No pôster apresentado na 21ª Conferência Internacional Anual da ISPOR (2016), os autores mostraram as estimativas dos parâmetros para Reino Unido e EUA. Os resultados dessa análise, utilizados neste estudo de avaliação econômica, estão apresentados na **Tabela 43**. A análise foi corrigida para o cenário nacional, usando o valor EQ-5D estimado para o Brasil, aplicando ao final do cálculo de utilidade um fator de correção de 0,95, calculado como a média da razão entre os valores do Brasil e os valores do Reino Unido por faixa etária (260).

**Tabela 43.** Parâmetros estimados e erro padrão para a equação de utilidade

Parâmetro	Coefficiente	P Valor
$\beta_0$	0,686	<0,001
$\beta_1$	0,535	<0,001
$\beta_2$	-0.274	0.002

#### 5.2.10.2 Desutilidade devido à 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 internação, com base na redução observada na utilidade EQ-5D por evento entre pacientes no estudo pivotal de ivacaftor, STRIVE (261). Cada exacerbação é considerada com duração de 30 dias, conforme a média observada nos dois braços do estudo STRIVE (261). Essa é uma premissa conservadora, pois os moduladores da CFTR demonstraram reduzir tanto a duração quanto a frequência desses eventos. O valor não foi ajustado para o Brasil, pois reflete a mudança absoluta entre estágios de saúde. Essa abordagem pode ser 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 redução na utilidade.

#### 5.2.10.3 Incremento de utilidade específico 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  $\geq 12$  anos com genótipo F/MF (Estudo 102) (270). 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 (115).

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 (263). 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 (264). Isso representa o benefício de utilidade proporcionado por ELX/TEZ/IVA além daquele fornecido com base na melhora observada em ppVEF1 (264).

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 (265). A média inicial foi 0,7395 e a média pós-tratamento foi 0,8289. Em um modelo de efeitos mistos ajustado para ppVEF1, o benefício específico do tratamento foi 0,0894 (IC95%: 0,0726 a 0,1063). Assim, o modelo econômico assume que um paciente tratado com ELX/TEZ/IVA terá um escore de utilidade 0,0894 pontos maior do que um paciente com o mesmo ppVEF1 recebendo apenas MCS (265,266). 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) (245), que calcularam valores de utilidade ponderados do EQ-5D para pacientes após transplante pulmonar, independentemente do tratamento prévio e do estado clínico antes do transplante, com base no estudo transversal de Anyanwu et al. (2001) (267). Os autores analisaram as medidas de pacientes que receberam transplante pulmonar bilateral no estudo de Anyanwu et al. (2001), pois esses pacientes foram considerados mais propensos a ter FC (245). O número de meses desde o transplante foi usado para ponderar os valores médios de utilidade medidos em diferentes períodos após o transplante bilateral. O valor resultante de utilidade EQ-5D para pós-transplante pulmonar foi 0,81. O fator de correção de 0,95 foi aplicado para ajustar esse valor ao Brasil, resultando em 0,78, que foi aplicado a todos os pacientes pós-transplante pulmonar (260).

#### 5.2.10.5 Utilidade dos cuidadores

O cuidado diário de pessoas com FC impõe uma carga considerável aos cuidadores e familiares. Diversos estudos demonstraram que cuidar de pessoas com FC tem impacto substancial na qualidade de vida dos cuidadores, especialmente aqueles de pacientes pediátricos e durante episódios de exacerbação pulmonar (13,98,268). ELX/TEZ/IVA demonstrou oferecer amplos benefícios sociais e humanísticos, reduzindo o impacto limitante da FC na vida dos pacientes e melhorando a qualidade de vida dos cuidadores. Estudos recentes, utilizando metodologias qualitativas e quantitativas, confirmaram o impacto positivo do tratamento com ELX/TEZ/IVA nos cuidadores de pacientes com FC, incluindo redução da preocupação e do estresse, melhora na percepção da saúde do paciente e redução do tempo dedicado ao cuidado (269). Assim, nesta submissão foi considerado um incremento de utilidade para cuidadores.

O impacto dos moduladores da CFTR na qualidade de vida dos cuidadores foi observado em uma análise interina do estudo MAGNIFY, um estudo observacional, longitudinal, multicêntrico, em duas partes. A análise interina apresenta resultados de desfechos relatados por pacientes e cuidadores até  $3 \pm 1$  meses após o início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor (Parte A) ou ELX/TEZ/IVA (Parte B) (270). 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 pós-linha de base foi 88,19 (DP 9,99), resultando em uma mudança de 3,43 (DP 6,38) pontos (270). Com base nessa análise interina do MAGNIFY, assume-se que pacientes pediátricos até a idade adulta (<18 anos) tratados com ELX/TEZ/IVA recebam um incremento de utilidade de 0,0343 para capturar as melhorias na qualidade de vida experimentadas por seus cuidadores (270,271). 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 cenário

Cenários avaliadas:

- 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

Para avaliar a extensão do impacto da taxa de desconto aplicada a custos e benefícios no resultado da análise 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 FC e ao fato de os moduladores da CFTR serem utilizados por toda a vida do paciente, os custos do medicamento são acumulados desde o início do horizonte do modelo, enquanto os benefícios de sobrevivência, que ocorrem muito no futuro, sofrem forte desconto. Usar uma taxa uniforme para custos e desfechos impacta de forma desproporcional o denominador do cálculo de custo por AVAQ.

Rubin et al. (2022) exploraram limitações dos métodos padrão de custo-efetividade, avaliando como premissas alternativas de desconto, medidas de utilidade, custos de manejo da doença e preços estáticos impactam os resultados de custo-efetividade (272). O estudo mostrou que o desconto diferencial tem impacto substancial nos 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 (272). Esse efeito é ainda mais evidente em coortes jovens (por exemplo, pacientes entre 6 e 11 anos), 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 desfechos em saúde)**

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 (231).

## 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 IV**.

### 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 IV**.

## 5.5 Resultados do estudo de custo-utilidade

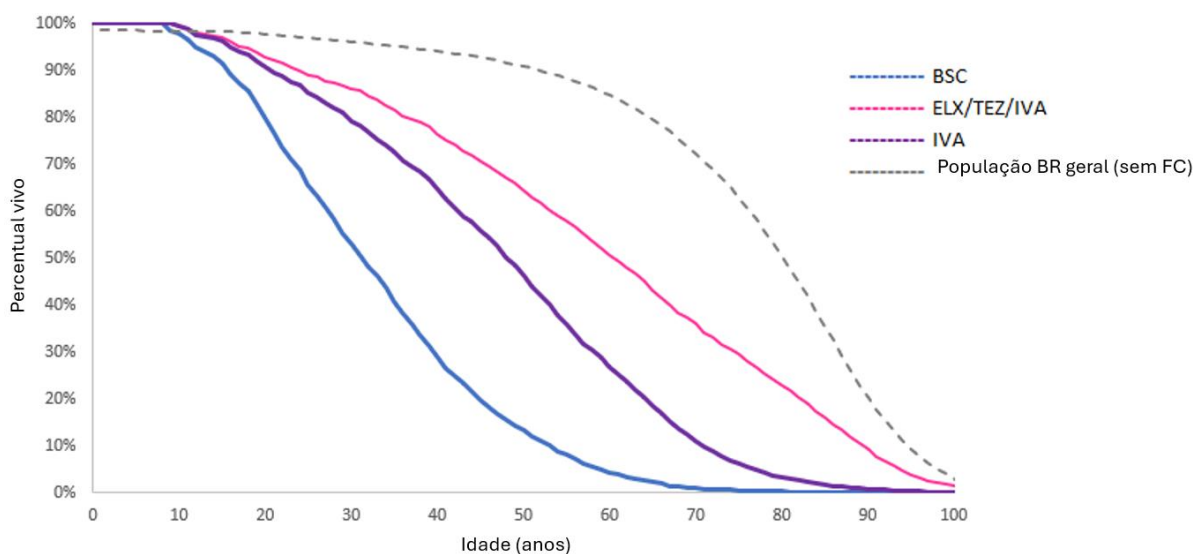
### 5.5.1 Valor global de ELX/TEZ/IVA na população elegível

#### 5.5.1.1 Sobrevida

O uso de ELX/TEZ/IVA em pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva apresenta resultados positivos em comparação ao tratamento atualmente disponível para a população elegível. Em termos de

sobrevida, ELX/TEZ/IVA proporciona um aumento médio de 21,2 anos (36,6 vs. 15,4) sem desconto e 12,4 anos (25,6 vs. 13,1) com desconto em relação ao MCS; e 10,8 anos (36,6 vs. 25,8) sem desconto e 5,6 anos (25,6 vs. 20,0) com desconto em relação ao ivacaftor. Pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA podem atingir até 60,4 anos de vida (**Figura 30**).

**Figura 30.** Curvas de sobrevida modeladas por tratamento



BR: Brasil; FC: fibrose cística; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; IVA: ivacaftor; MCS: melhores cuidados de suporte

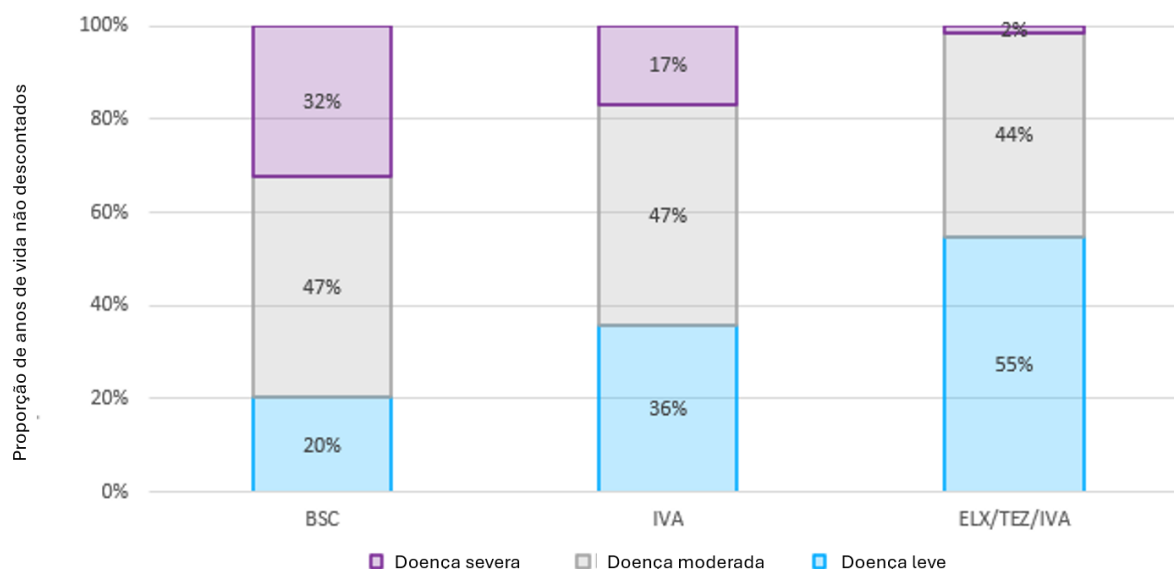
### 5.5.1.2 Gravidade da doença

O modelo também previu que pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA apresentam melhora na função pulmonar, com muito menos tempo de vida em estágios mais graves da doença. O uso de ELX/TEZ/IVA aumentou em 171% e 53% a proporção de anos vividos com doença leve quando comparado ao MCS (55% vs. 20%) e ao ivacaftor (55% vs. 36%), respectivamente (**Figura 31**).

O tratamento com ELX/TEZ/IVA também reduziu a taxa de exacerbações pulmonares em 83% e 74% quando comparado ao MCS (0,2 vs. 1,2) e ao ivacaftor (0,2 vs. 0,8), respectivamente. Além disso, foi identificada uma redução importante na proporção de pacientes submetidos a transplante pulmonar, com 97% de redução em relação ao MCS (0,2 vs. 6,6) e 94% em relação ao ivacaftor (0,2 vs. 3,2).

Quando comparado ao comparador ponderado (MCS + ivacaftor), houve um aumento de 147% na proporção de anos vividos com doença leve, uma redução de 82% na taxa de exacerbações pulmonares e uma redução de 97% na proporção de pacientes submetidos a transplante pulmonar.

**Figura 31.** Anos de vida residuais distribuídos por categorias de ppVEF1 para todos os tratamentos



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

### 5.5.1.3 Razão de custo-efetividade incremental

Os resultados para ELX/TEZ/IVA em comparação ao tratamento atual em pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva estão resumidos na **Tabela 44**.

A comparação de ELX/TEZ/IVA com o braço do comparador ponderado mostrou uma melhora significativa em AVAQ, resultando em um ganho descontado de 5,4 AVAQs. A RCEI foi de R\$ R\$ 610.443/AVAQ (**Tabela 44**). Caso ambas as novas indicações de ELX/TEZ/IVA sejam incorporadas, é oferecido um desconto adicional de 1% para ELX/TEZ/IVA. Com isso, a RCEI resultante é de R\$ 603.661/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% (232). Levando isso em conta, foram propostos três cenários com variações nas taxas de desconto, e os resultados estão disponíveis na **Tabela 45**. A análise dos cenários revelou o menor RCEI (R\$ 253.032/AVAQ) no cenário de desconto diferencial (5% para custos e 1,5% para desfechos em saúde) (**Tabela 45**).

**Tabela 44.** Resultados para ELX/TEZ/IVA vs. tratamento atual

Comparador	Mediana de sobrevida com ELX/TEZ/IVA (anos)	AV incrementais (não desc.)	AVAQs incrementais (descont.)	Custos totais incrementais (descont.)	RCEI (Custo/AVAQ)
vs. ivacaftor	60,4	10,8	2,9	R\$ 1.049.032	R\$ 367.186
vs. MCS	60,4	21,2	5,8	R\$ 3.626.879	R\$ 627.716
vs. comparador ponderado	60,4	19,9	5,4	R\$ 3.303.176	R\$ 610.443

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

**Tabela 45.** Análises de cenário para ELX/TEZ/IVA vs. comparador ponderado com a aplicação de descontos diferenciados

Cenários	Mediana de sobrevida com ELX/TEZ/IVA (anos)	AV incrementais (não desc.)	AVAQs incrementais (descont.)	Custos totais incrementais (descont.)	RCEI (Custo/AVAQ)
Caso base	60,4	19,9	5,4	R\$ 3.303.176	R\$ 610.443
Não descontado	60,4	19,9	21,5	R\$ 6.310.909	R\$ 293.269
5% em custos e 1,5% em desfechos	60,4	19,9	13,1	R\$ 3.303.176	R\$ 253.032
3.5% em custos e 1,5% em desfechos	60,4	19,9	13,1	R\$ 3.802.533	R\$ 291.284

AV: anos de vida; 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 Resultado da análise de sensibilidade determinística

Os resultados da DSA são apresentados em diagramas de tornado, que incluem os dez parâmetros que mais influenciaram o RCEI para cada população avaliada no modelo (**Tabela 46**). Os resultados são mais sensíveis à variação na taxa anual de desconto (variação entre 0% e 5%) e à adesão ao tratamento com ELX/TEZ/IVA (variação entre 60%

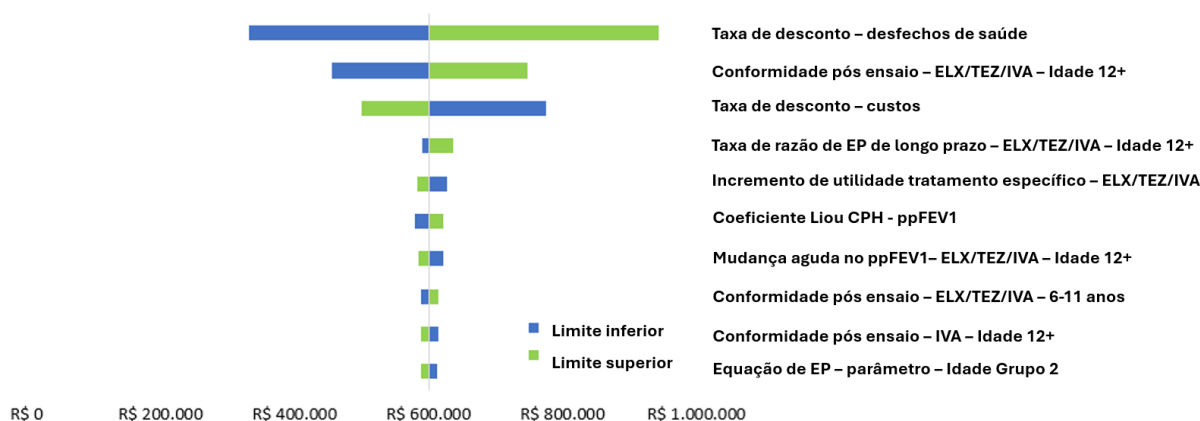
e 100%) (**Figura 32**). Os resultados também são sensíveis a variações no efeito do tratamento de longo prazo sobre exacerbações pulmonares, assim como ppVEF1.

**Tabela 46.** Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS – população ponderada

Variável	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto – Desfechos em saúde	R\$ 610.442,87	R\$ 337.631,66	R\$ 958.593,33
Adesão pós-estudo – ELX/TEZ/IVA – Idade 12+	R\$ 610.442,87	R\$ 463.390,11	R\$ 757.495,63
Taxa de desconto – Custos	R\$ 610.442,87	R\$ 786.989,08	R\$ 507.718,67
Razão de taxas de PEx de longo prazo – ELX/TEZ/IVA – Idade 12+	R\$ 610.442,87	R\$ 599.271,16	R\$ 646.633,24
Incremento de utilidade específico do tratamento – ELX/TEZ/IVA	R\$ 610.442,87	R\$ 637.660,35	R\$ 591.998,44
Coeficiente Liou CPH – ppVEF1	R\$ 610.442,87	R\$ 588.424,17	R\$ 630.985,31
Alteração aguda de ppVEF1 – ELX/TEZ/IVA – Idade 12+	R\$ 610.442,87	R\$ 630.978,05	R\$ 594.466,16
Adesão pós-estudo – ELX/TEZ/IVA – Idade 6-11	R\$ 610.442,87	R\$ 597.264,67	R\$ 623.621,08
Adesão pós-estudo – IVA – Idade 12+	R\$ 610.442,87	R\$ 622.829,14	R\$ 598.056,60
Equação de PEx – Parâmetro a – Grupo etário 2	R\$ 610.442,87	R\$ 621.170,27	R\$ 597.868,01

CPH: Cox Proportional Hazard; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; PEx: exacerbação pulmonar; ppVEF1: Percentual previsto do volume expiratório forçado em um segundo.

**Figura 32.** Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS – população ponderada

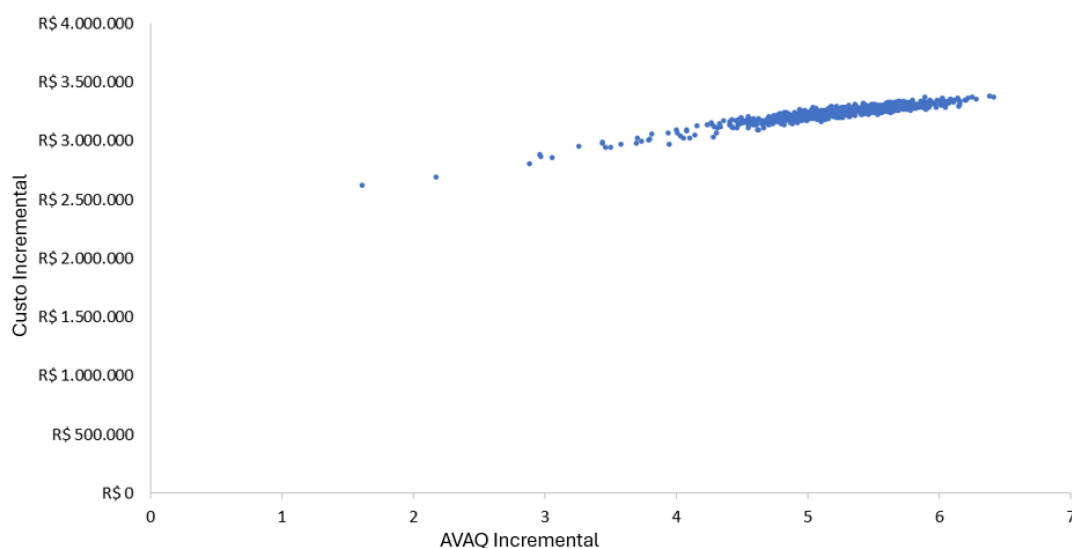


CPH: Cox Proportional Hazard; ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; EP: exacerbação pulmonares; IVA: ivacaftor; ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo.

### 5.5.3 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística para o modelo são apresentados em gráficos de dispersão de custo-efetividade incremental, que mostram a variabilidade nos custos incrementais e no AVAQ incremental para cada população ao longo de 1.000 iterações da análise de sensibilidade probabilística. Os resultados são apresentados para a população total e para cada genótipo. Todos os pontos resultantes dessa análise permanecem no primeiro quadrante do gráfico de dispersão, indicando que ELX/TEZ/IVA é consistentemente mais eficaz e mais caro em comparação com MCS isolado (**Figura 33**).

**Figura 33.** Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA vs. MCS – população ponderada



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

### 5.6 Discussão da análise de custo-utilidade

O modelo de custo-efetividade utilizado na presente análise tem 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* (227). 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 (273).

Diversos estudos anteriores demonstraram relação entre ppVEF1, exacerbações pulmonares e mortalidade (233,274–277). A principal força da análise atual é a capacidade de prever mudanças na sobrevida com base em alterações na função pulmonar e outras medidas clínicas ao longo do tempo, capturando a heterogeneidade da doença por meio da modelagem de pacientes individuais. Isso foi alcançado utilizando: (i) projeções de sobrevida derivadas de pacientes registrados com FC no Brasil; (ii) um modelo preditivo de sobrevida desenvolvido por Liou et al.; (iii) estimativas de mudanças em medidas clínicas (ppVEF1, exacerbações pulmonares) ao longo do tempo; e (iv) efeitos de ELX/TEZ/IVA sobre 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 com pelo menos uma variante responsiva não-F508del. Além disso, o modelo prevê que os pacientes passem maior proporção da vida com função pulmonar mais elevada e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Esses resultados estão alinhados com os resultados transformadores previstos para pacientes com FC e pelo menos uma F508del (227), reforçando a importância de ampliar o acesso ao tratamento para pacientes com variantes responsivas não-F508del.

Mais importante, o resultado da análise é consistente com o RCEI aceito pela Conitec para a população com seis anos de idade ou mais e pelo menos uma variante F508del, de R\$ 570.944/AVAQ (227). Isso demonstra que, com o preço contratual atual, a ampliação do uso para pacientes com pelo menos uma variante não-F508del responsiva atende ao critério de fronteira da eficiência.

Uma limitação desta análise é inerente à fonte dos dados de eficácia e segurança. Conforme descrito na seção de Introdução Clínica, ELX/TEZ/IVA possui um programa de desenvolvimento clínico muito robusto, especialmente no contexto de doença rara. O estudo VX21-445-124 focou em pacientes com variantes não-F508del e encontrou tamanhos de efeito semelhantes aos estudos com pacientes com pelo menos uma F508del. O estudo incluiu as 18 variantes não-F508del mais frequentes na Europa e é a base para a análise de custo-utilidade.

Estudos em mundo real com muito mais variantes não-F508del encontraram resultados significativos de função pulmonar, especialmente em pacientes virgens de moduladores da CFTR, que correspondem a 97% dos pacientes no Brasil. A subseção sobre certeza da evidência também lista outras razões pelas quais as evidências deste dossiê não foram consideradas indiretas para variantes não avaliadas em ensaios clínicos ou em evidências de mundo real. Por essas razões, os resultados atuais de custo-utilidade são considerados generalizáveis para toda a população com variantes não-F508del incluídas pela autorização de mercado da Anvisa.

Seguindo os métodos recomendados pelo Ministério da Saúde, esta análise de custo-utilidade não captura todos os benefícios da terapia com ELX/TEZ/IVA. Como mencionado na seção **FIBROSE CÍSTICA**, cuidadores de pacientes com FC sofrem grande impacto na produtividade, com absenteísmo, presenteísmo ou até incapacidade para trabalhar. O mesmo ocorre com pacientes com FC quando estão em idade produtiva. O tratamento com ELX/TEZ/IVA aumenta a proporção 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 FC, os custos do tratamento são acumulados ao longo da vida e os custos iniciais são pouco afetados pelo desconto. Os benefícios de sobrevivência, por outro lado, ocorrem no futuro distante 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 (272). Notavelmente,

os resultados de RCEI com taxas de desconto menores para desfechos em saúde do que para custos são 58% e 53% inferiores ao caso-base, respectivamente para o desconto diferencial de 5% para custos e 1,5% para resultados em saúde, e 3,5% para custos e 1,5% para resultados em saúde.

ELX/TEZ/IVA oferece benefícios clínicos e de qualidade de vida sem precedentes e sustentáveis para os pacientes, incluindo vantagens substanciais em relação às alcançáveis com outros moduladores da CFTR disponíveis, além de proporcionar tratamento 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 substanciais nos desfechos de saúde em 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 de impacto orçamentário estão resumidos na **Tabela 47**. Cada tópico será discutido em detalhe em sua respectiva seção.

**Tabela 47.** Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Descrição
<b>Tipo de análise econômica</b>	Análise de impacto orçamentário
<b>Perspectiva</b>	SUS
<b>Desfecho</b>	Impacto orçamentário incremental em 5 anos
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>População</b>	Pacientes com fibrose cística portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva, com idade igual ou superior a 6 anos
<b>Intervenção</b>	ELX/TEZ/IVA com MCS
<b>Comparador</b>	MCS disponível no SUS e recomendado no PCDT de Fibrose Cística. Ivacaftor para pacientes com variante <i>gating</i> , em combinação com MCS disponíveis no SUS
<b>Custo anual</b>	ELX/TEZ/IVA: R\$ 459.579,47
<b>Tipos de custo avaliados</b>	Custos médicos diretos
<b>Tipo de análise de sensibilidade</b>	Determinística
<b>População estimada</b>	Método de demanda aferida: Primeiro ano (2027): 391 Quinto ano (2031): 398  Método epidemiológico: Primeiro ano (2027): 389 Quinto ano (2031): 461
<b>Impacto orçamentário incremental</b>	Método de demanda aferida: Cenário 1: R\$ 341.366.289,95 Cenário 2: R\$ 320.128.174,89  Método epidemiológico: Cenário 1: R\$ 369.194.996,88 Cenário 2: R\$ 346.349.256,84

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 seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del no gene *CFTR* que seja responsiva ao medicamento.

## 6.2 Método

### 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 (278).

### 6.2.3 Comparadores

O comparador incluído nesta análise corresponde aos MCS e o ivacaftor para pacientes com pelo menos uma das nove variantes *gating* cobertas por este modulador da *CFTR*.

### 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 (278).

### 6.2.5 População elegível

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

caracterização genética da população com FC, segundo elegibilidade para moduladores da CFTR. Para ser incluído neste 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 48** apresenta o número total de pacientes com pelo menos uma variante não-F508del responsiva, de acordo com faixa etária (16).

**Tabela 48.** Pacientes com pelo menos uma variante não-F508del responsiva no REBRAFC

Faixas etárias	Casos
0 a ,12 meses	23
1 a <2 anos	7
2 a <6 anos	55
6 <12anos	98
12+ anos	245
Total	428

Esta tabela reflete a soma dos pacientes das Tabelas 5, 7, 9, 10, 12, 14 e 16 do relatório publicado pelo GBEFC, 2025 (16)

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 pacientes podem ser 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 seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del, segundo o REBRAFC, e a população atualmente em tratamento segundo o DataSUS.

A identificação de 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 usados para classificar pacientes em tratamento com ELX/TEZ/IVA. Pacientes identificados na base PA foram pareados à base AM utilizando os números de registro de autorização de procedimentos. Foram contabilizados pacientes únicos recebendo 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 da projeção populacional do IBGE para o período de 2025 a 2031. Como a data de corte do relatório 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, garantindo uma comparação precisa (279). A taxa de ajuste foi então calculada dividindo-se o número de pacientes identificados no DataSUS pelo número reportado no REBRAFC (**Tabela 49**).

**Tabela 49.** Cálculo do fator de ajuste

Pacientes com fibrose cística com 6 anos ou mais, homocigotos/heterocigotos para a variante F508del (F/Qualquer) (2025)	2008	REBRAFC 2025 ajustado para agosto 2025
Número total de pacientes com 6 anos ou mais usando ELX/TEZ/IVA segundo DataSUS (2025)	2257	Extração do DataSUS
Fator de ajuste populacional para contabilizar pacientes não ativos no REBRAFC	12,4%	Cálculo

GBEFC, 2025 (16) e extração DataSUS

Após aplicar o fator de ajuste e a taxa de crescimento à população com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva do REBRAFC, estima-se que, em 2027, primeiro ano do modelo, haverá 391 pacientes elegíveis ao tratamento com ELX/TEZ/IVA (**Tabela 50**).

**Tabela 50.** População total estimada de pacientes responsivos não-F508del com 6 anos ou mais (sem aplicação de *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
391	393	394	396	398

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 (280). 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) (281). Utilizando a estimativa

epidemiológica, estima-se que em 2027, primeiro ano do modelo, haverá 389 pacientes elegíveis ao tratamento com ELX/TEZ/IVA (**Tabela 51**).

**Tabela 51.** População total estimada de pacientes responsivos não-F508del com 6 anos ou mais (sem aplicação de *market share*) de acordo com a estimativa epidemiológica

2027 – Ano 1	2028 – Ano 2	2029 – Ano 3	2030 – Ano 4	2031 – Ano 5
389	407	425	443	461

Essa estimativa se baseia em dados de incidência da fibrose cística em nascidos vivos e na construção de uma coorte dinâmica, considerando a expectativa de vida brasileira e taxa de mortalidade para pacientes com FC ao longo do horizonte temporal para entrada e saída do modelo. Para além disso, foram utilizados fatores de ajuste populacional para refletir o genótipo alvo da proposta e a realidade do acesso ao tratamento (11,237,238,282–285). Os ajustem incluem:

- Taxa de utilização dos serviços de saúde, derivada de dados do DataSUS: 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 52**);
- 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 53**) (11,16);

- Caracterização genética dos pacientes com FC: segundo o documento de caracterização genética da população brasileira com FC, dos pacientes (ativos e inativos) genotipados com genótipo não-F508del/nãoF508del, 31,5% são elegíveis a ELX/TEZ/IVA (16).

**Tabela 52.** Taxa de utilização dos 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
27%	28%	28%	29%	29%

**Tabela 53.** 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

Dois cenários de participação de mercado são propostos, um conservador e outro agressivo, ambos atingindo 100% durante o horizonte temporal, em linha com a rápida adoção de ELX/TEZ/IVA após a publicação do PCDT de Fibrose Cística em 2024, e a ausência de tratamentos modificadores da doença para uma parcela significativa da população não-F508del (18).

O Cenário 1 considera uma abordagem mais gradual para a adoção. Aqui, a incorporação de ELX/TEZ/IVA progride em ritmo mais lento, refletindo possíveis barreiras do mundo real, como desafios logísticos, hesitação de prescritores ou limitações de acesso dos pacientes. Este cenário fornece uma perspectiva mais conservadora sobre a penetração de mercado ao longo do tempo (**Tabela 54**).

O Cenário 2 assume 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 incorporação está projetada para aumentar 25% a cada trimestre, atingindo adoção total a partir de outubro e permanecendo em 100% durante todo o horizonte temporal (**Tabela 55**).

Ambos os cenários são avaliados em relação ao cenário atual, no qual ELX/TEZ/IVA não está disponível e todos os pacientes elegíveis continuam recebendo MCS, com uma

parcela deles recebendo ivacaftor ao longo do período de análise de cinco anos (**Tabela 56**).

**Tabela 54.** Cenário 1 de *market share* com a introdução de ELX/TEZ/IVA

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	62,5%	39,0%	16,0%	8,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
IVA	12,5%	11,0%	9,0%	7,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%
ELX/TEZ/IVA	25,0%	50,0%	75,0%	85,0%	95,0%	95,0%	95,0%	95,0%

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

**Tabela 55.** Cenário 2 de *market share* com a introdução de ELX/TEZ/IVA

Cenário 2	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	62,5%	43,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
IVA	12,5%	7,0%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ELX/TEZ/IVA	25,0%	50,0%	75,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

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

**Tabela 56.** Cenário atual de *market share* sem a intrdução de ELX/TEZ/IVA

Cenário atual	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	87,5%	87,5%	87,5%	87,5%	87,5%	87,5%	87,5%	87,5%
IVA	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%
ELX/TEZ/IVA	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

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

Neste modelo, as taxas de descontinuação são aplicadas separadamente para pacientes recebendo ELX/TEZ/IVA e aqueles recebendo ivacaftor, definidas em 5,4% e 1,5%, respectivamente. A taxa de descontinuação para ELX/TEZ/IVA é baseada em dados do estudo VX21-445-124 (246). A taxa de descontinuação para ivacaftor é derivada de uma síntese de dados de três estudos clínicos pivotais: STRIVE, ENVISION e KONDUCT (95,133,135).

### 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 de **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 (227). O custo do MCS foi estimado com base na média dos custos anuais acumulados entre 2015 e 2020, considerando as Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade nesse período no DataSUS, e dividido pelo número de pacientes ativos nesse intervalo, resultando em R\$ 212.840,13 por ano.

O cenário atual de tratamento para FC na população-alvo também inclui o uso de ivacaftor para determinados pacientes com pelo menos uma das nove variantes cobertas pela decisão de incorporação no SUS, e sem variante F508del. O custo do ivacaftor no contrato mais recente com o Ministério da Saúde é de R\$ 51.946,72 por caixa contendo 56 comprimidos. Considerando o regime posológico e 365,25 dias por ano, o custo anual do tratamento com ivacaftor é de R\$ 677.626,41.

Conforme discutido em mais detalhes na subseção **Atualização das características dos pacientes** da seção de **ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE**, dados de estudos de extensão abertos encontraram uma redução de 47% na taxa de declínio do ppVEF1 durante o tratamento com ivacaftor em pacientes G551D com idade igual ou superior a seis anos. Para ELX/TEZ/IVA, foi aplicada uma redução de 90% na taxa de declínio do ppVEF1 em relação aos pacientes em MCS, para todos os genótipos após o período agudo inicial. Para esta análise de impacto orçamentário, esses valores para a taxa de declínio da função foram usados para reduzir o custo do MCS associado ao uso de moduladores da CFTR (**Tabela 57**). As mesmas reduções na utilização de recursos de saúde foram adotadas na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del (227).

**Tabela 57.** Uso de recursos em saúde considerados na análise de impacto orçamentário

	Valor
MCS	R\$ 212,840.13
MCS + IVA	R\$ 112,805.27
MCS + ELX/TEZ/IVA	R\$ 21,284.01

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

### 6.2.7.1 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 58** e na **Tabela 59**.

**Tabela 58.** Parâmetros considerados na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método de demanda aferida

Parâmetros	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Taxa de declínio da função pulmonar com ELX/TEZ/IVA	90,0%	72,0%	100%
Taxa de declínio da função pulmonar com ivacaftor	47,0%	37,6%	56,4%
Taxa de crescimento populacional	0,33%	0,26%	0,40%
Ajuste populacional pelo DataSUS	112,4%	109,9%	114,9%
Taxa de descontinuação de ELX/TEZ/IVA	5,4%	4,32%	6,48%
Taxa de descontinuação de ivacaftor	1,5%	1,2%	1,8%
Custo atual dos MCS para FC	R\$ 212.840,13	R\$ 170.272,00	R\$ 255.408,00
MCS para FC com ELX/TEZ/IVA	R\$ 21.284,01	R\$ 17.027,21	R\$ 25.540,82
MCS para FC com ivacaftor	R\$ 112.805,27	R\$ 90.244,21	R\$ 135.366,32
Custo de aquisição anual de ELX/TEZ/IVA	R\$ 459.579,47	R\$ 367.663,57	R\$ 551.495,36
Custo de aquisição anual de Ivacaftor	R\$ 677.626,41	R\$ 542.101,13	R\$ 813.151,69

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; FC: fibrose cística; MCS: melhores cuidados de suporte.

**Tabela 59.** Parâmetros considerados na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método epidemiológico

Parâmetros	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Taxa de declínio da função pulmonar com ELX/TEZ/IVA	90,0%	72,0%	100%
Taxa de declínio da função pulmonar com ivacaftor	47,0%	37,6%	56,4%
Incidência de FC	0,015%	0,012%	0,018%
Expectativa de vida em pacientes com FC	41,7	37,7	45,7

Parâmetros	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Taxa de crescimento de nascidos vivos	-3,79%	-3,03%	-4,54%
Taxa de mortalidade	1,11%	0,89%	1,33%
Prevalência genotípica de não-F508del	27,2%	21,8%	32,6%
Taxa de descontinuação de ELX/TEZ/IVA	5,4%	4,32%	6,48%
Taxa de descontinuação de ivacaftor	1,5%	1,2%	1,8%
Taxa de crescimento da utilização de serviços de saúde	1,6%	1,3%	1,9%
Taxa de crescimento da genotipagem	1,8%	1,4%	2,2%
Custo atual dos MCS para FC	R\$ 212.840,13	R\$ 170.272,10	R\$ 255.408,15
MCS para FC com ELX/TEZ/IVA	R\$ 21.284,01	R\$ 17.027,21	R\$ 25.540,82
MCS para FC com ivacaftor	R\$ 112.805,27	R\$ 90.244,21	R\$ 135.366,32
Custo de aquisição anual de ELX/TEZ/IVA	R\$ 459.579,47	R\$ 367.663,57	R\$ 551.495,36
Custo de aquisição anual de Ivacaftor	R\$ 677.626,41	R\$ 542.101,13	R\$ 813.151,69

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; FC: fibrose cística; MCS: melhores cuidados de suporte.

## 6.3 Resultados da análise de impacto orçamentário

### 6.3.1 População e market share

Com base nas estimativas populacionais e na projeção de participação de mercado, foram definidos três cenários: o Cenário atual (sem a intervenção), o Cenário 1 (com participação de mercado conservadora) e o Cenário 2 (com participação de mercado agressiva). As estimativas do número total de pacientes para cada ano em cada cenário estão apresentadas na **Tabela 60**, **Tabela 61** e **Tabela 62**.

**Tabela 60.** 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	244	152	63	31	4	4	4	4
IVA	49	43	35	27	16	16	16	16
ELX/TEZ/IVA	98	195	293	332	373	375	377	378

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

**Tabela 61.** 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	244	168	78	0	0	0	0	0
IVA	49	27	20	0	0	0	0	0
ELX/TEZ/IVA	98	195	293	391	393	394	396	398

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

**Tabela 62.** 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	342	342	342	342	343	345	347	348
IVA	49	49	49	49	49	49	50	50
ELX/TEZ/IVA	0	0	0	0	0	0	0	0

ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; IVA: ivacaftor; MCS: melhores cuidados de suporte; 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 63**, **Tabela 64** e **Tabela 65**).

**Tabela 63.** Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA)

Cenário atual	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	243	152	62	31	4	4	4	5
IVA	49	43	35	27	16	17	18	18
ELX/TEZ/IVA	97	195	292	331	386	404	421	438

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

**Tabela 64.** Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA)

Cenário atual	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	243	167	78	0	0	0	0	0
IVA	49	27	19	0	0	0	0	0
ELX/TEZ/IVA	97	195	292	389	407	425	443	461

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

**Tabela 65.** Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA)

Cenário atual	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	341	341	341	341	356	371	387	404
IVA	49	49	49	49	51	53	56	58
ELX/TEZ/IVA	0	0	0	0	0	0	0	0

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

### 6.3.2 Impacto orçamentário incremental

O impacto orçamentário incremental em cinco anos da incorporação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva, estimado com base na população definida pelo método de demanda aferida, é estimado em R\$ 341.366.289,95 no Cenário 1 de *market share* e em R\$ 320.128.174,89 no Cenário 2 (**Tabela 66**).

**Tabela 66.** Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total ao final de 5 anos
Cenário 1	R\$ 54.041.555,33	R\$ 71.312.616,41	R\$ 71.657.216,44	R\$ 72.003.481,66	R\$ 72.351.420,12	R\$ 341.366.289,95
Cenário 2	R\$ 49.452.890,76	R\$ 67.180.302,92	R\$ 67.504.934,60	R\$ 67.831.134,98	R\$ 68.158.911,63	R\$ 320.128.174,89

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\$ 369.194.996,88 e no Cenário 2 alcançou o valor de R\$ 346.349.256,84, os valores anuais estão dispostos na **Tabela 67**.

**Tabela 67.** Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, considerando a população estimada pelo método epidemiológico

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total ao final de 5 anos
Cenário 1	R\$ 53.857.973,60	R\$ 73.889.261,08	R\$ 77.159.774,04	R\$ 80.460.053,65	R\$ 83.827.934,51	R\$ 369.194.996,88
Cenário 2	R\$ 49.284.896,94	R\$ 69.607.640,16	R\$ 72.688.638,49	R\$ 75.797.678,58	R\$ 78.970.402,68	R\$ 346.349.256,84

Para ambos os métodos o resultado do Cenário 2 de *market share* é inferior ao resultado do Cenário 1 de *market share* devido ao custo de tratamento com ivacaftor ser superior ao custo de tratamento com ELX/TEZ/IVA. Assim, o quão mais rápido os pacientes deixem de usar ivacaftor, menor o impacto orçamentário ao SUS.

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), estima-se um impacto orçamentário entre aproximadamente R\$ 341 milhões e R\$ 369 milhões. Já no cenário com adoção mais acelerada (Cenário 2), essa estimativa varia de cerca de R\$ 320 milhões a R\$ 346 milhões. Essa pequena diferença entre os resultados estimados pelo método de demanda aferida e o método epidemiológico reforça a confiança nas estimativas de impacto orçamentário.

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 (que já representa ~27% sobre o PMVG sem impostos). Os resultados do impacto orçamentário com o desconto adicional são mostrados na **Tabela 68**, para a demanda aferida, e na **Tabela 69**, para o método epidemiológico.

**Tabela 68.** Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, 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 ao final de 5 anos
Cenário 1	R\$ 53.001.265,83	R\$ 69.691.247,42	R\$ 70.028.012,60	R\$ 70.366.405,10	R\$ 70.706.432,81	R\$ 333.793.363,76
Cenário 2	R\$ 48.346.199,81	R\$ 65.473.598,72	R\$ 65.789.983,19	R\$ 66.107.896,50	R\$ 66.427.346,05	R\$ 312.145.024,27

**Tabela 69.** Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, considerando a população estimada pelo método epidemiológico - desconto adicional de 1%

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total ao final de 5 anos
Cenário 1	R\$ 52.821.218,02	R\$ 72.209.309,30	R\$ 75.405.463,64	R\$ 78.630.707,84	R\$ 81.922.016,31	R\$ 360.988.715,11
Cenário 2	R\$ 48.181.965,47	R\$ 67.839.269,87	R\$ 70.841.995,96	R\$ 73.872.051,41	R\$ 76.964.173,00	R\$ 337.699.455,70

Como os contratos são por medicamento, e não por indicação, esse desconto 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 70**).

**Tabela 70.** 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

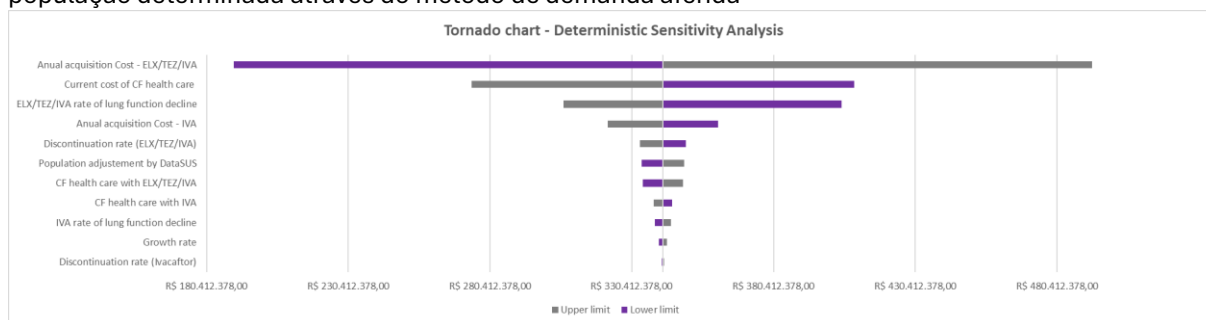
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População	2279	2290	2301	2312	2323	-
Preço atual (contrato)	R\$ 1.036.847.544,38	R\$ 1.041.857.845,66	R\$ 1.046.892.357,95	R\$ 1.051.951.198,23	R\$ 1.057.034.484,06	R\$ 5.234.583.430,29
Com o preço proposto	R\$ 1.026.479.068,94	R\$ 1.031.439.267,21	R\$ 1.036.423.434,37	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 na **Tabela 58** e na **Tabela 59**. Os

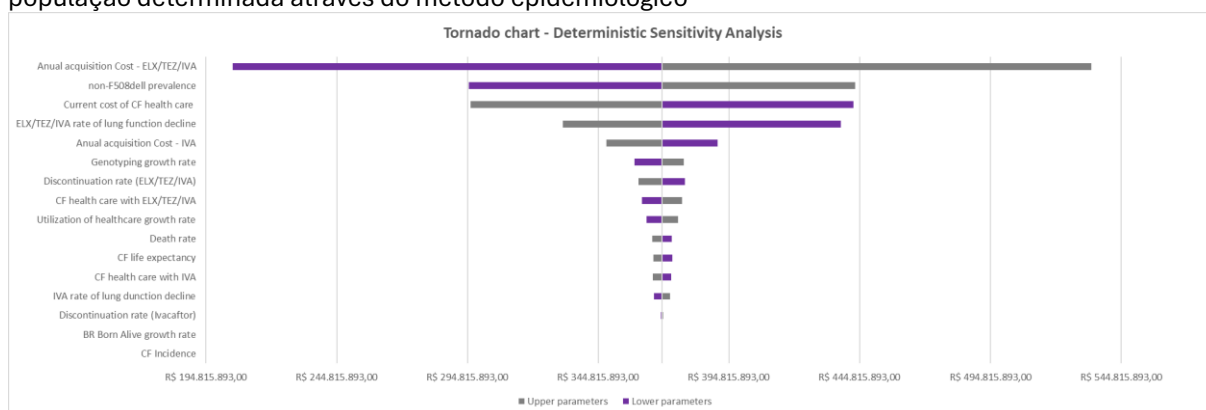
resultados indicaram que, independentemente do método utilizado, o parâmetro com maior impacto sobre os resultados do impacto orçamentário foi o custo anual de aquisição do ELX/TEZ/IVA. Os gráficos de tornado apresentados na **Figura 34** e na **Figura 35** ilustram a magnitude da influência de cada parâmetro sobre o resultado da análise.

**Figura 34.** 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; IVA: ivacaftor.

**Figura 35.** 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; IVA: ivacaftor.

## 6.4 Discussão da análise 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 considerar 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 (281).

Em ambos os casos, as estimativas foram derivadas de fontes de dados robustas. Além disso, os resultados foram similares, o que confere alta certeza com relação ao impacto orçamentário incremental. É importante ressaltar que o resultado obtido 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 71**).

**Tabela 71.** Impacto orçamentário incremental em cinco anos das tecnologias incorporadas ao SUS

Tecnologia	Indicação	Número de pacientes em 5 anos	Impacto orçamentário (5 anos)
Onasemnogene abeparvovec	AME	109	R\$ 1,9 bilhões
Nusinersena	AME 5q tipos II e III	113	R\$ 1,4 bilhões
Nusinersena	AME 5q	742	R\$ 1,2 bilhões
Alfagásidade	Doença de Fabry clássica em pacientes com 7 anos ou mais	390	R\$ 583 milhões
Acetato de icatibanto	Crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1-esterase ( $\geq 2$ anos)	3.041	R\$ 554 milhões
Inibidor de C1 esterase humano	Crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos ou mais	3.041	R\$ 253 milhões
Risdiplam	AME tipo III	175	R\$ 505 milhões

AME: atrofia muscular espinhal

Fonte: relatórios de recomendação da Conitec (286–293)

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 ATS para ELX/TEZ/IVA foram identificados nas seguintes agências: Canada's Drug Agency (CDA-AMC); Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); Haute Autorité de Santé (HAS); National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Scottish Medicines Consortium (SMC); e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Em novembro de 2024, a CDA-AMC (Canadá) publicou uma atualização da sua recomendação sobre o ELX/TEZ/IVA para incluir variantes não-F508del em pacientes com idade a partir de dois anos. Até então, o medicamento era recomendado apenas para pacientes com dois anos ou mais e pelo menos uma variante F508del. Essa aprovação considerou evidências clínicas existentes, estudos de mundo real, bem como estudos *in vitro*, plausibilidade biológica e opinião de especialistas. O documento relata que: “Dada a raridade dessas variantes, o comitê reconheceu os desafios práticos envolvidos na geração de evidências clínicas para as variantes do gene *CFTR* incluídas na indicação expandida. De modo geral, o CDEC (Canadian Drug Expert Committee) concluiu que o ELX/TEZ/IVA tem potencial para oferecer benefício clinicamente significativo a pacientes com variantes do gene *CFTR* que demonstraram ser responsivas ao ELX/TEZ/IVA (143).

De acordo com parecer conjunto do NICE e SMC (Inglaterra, País de Gales e Escócia), publicado em julho de 2024, evidências provenientes de ensaios clínicos demonstram que o ELX/TEZ/IVA melhora a função pulmonar, o crescimento e o ganho de peso, além de reduzir o número de infecções pulmonares em comparação ao tratamento padrão. A RCEI para o ELX/TEZ/IVA ficou dentro do intervalo que o NICE considera um uso apropriado dos recursos. Portanto, o NICE recomenda o uso do ELX/TEZ/IVA no tratamento da FC em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos que tenham pelo menos uma variante F508del (294). Da mesma forma, após colaboração com o NICE, o SMC também recomendou o uso do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a 2 anos que tenham pelo menos uma variante F508del (295). O

NICE recomendou ainda a nova combinação tripla vanzacafor/tezacaftor/deutivacaftor, ainda não disponível no Brasil, para toda a indicação de bula, mesmo que a maioria das variantes não tenha sido avaliada em ensaios clínicos (296).

Em março de 2025, o PBAC (Austrália) recomendou que a indicação do ELX/TEZ/IVA fosse expandida para incluir pacientes que tenham pelo menos uma variante no gene *CFTR* responsiva ao medicamento, com base em dados clínicos e/ou ensaios *in vitro*. O PBAC acolheu contribuições de indivíduos e organizações e observou que houve forte apoio a essa expansão. O PBAC destacou que, embora o benefício clínico seja incerto para algumas variantes, é razoável disponibilizar o ELX/TEZ/IVA para essa população. O PBAC considerou que o ELX/TEZ/IVA provavelmente é custo-efetivo para essa população ao preço atual do *Pharmaceutical Benefits Scheme*, observando que essa população deve ser incluída no atual acordo de compartilhamento de risco para moduladores da *CFTR*, sem aumento no limite de gasto (297).

Em setembro de 2025, a HAS (França) foi favorável à ampliação da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes a partir de 2 anos de idade com pelo menos uma mutação que não seja de Classe I, associada à não produção de proteína *CFTR* inteira. A Comissão classificou ELX/TEZ/IVA para essa indicação como ASMR II, ou seja, uma inovação associada a melhora importante da saúde (298). Em outubro de 2025, o G-BA (Alemanha) concluiu que ELX/TEZ/IVA está associada a benefício significativo (classificação de benefício mais alta) em indivíduos com 18 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma variante não-Classe I, a qual não seja F508del ou uma mutação de Classe III (*gating*). Foi considerado que ELX/TEZ/IVA está associado a benefício considerável (segunda classificação mais alta) em os indivíduos com idade entre 6 e 18 anos com pelo menos uma variante não-Classe I, a qual não seja F508del ou uma mutação de Classe III (*gating*) (299).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Independentemente do perfil genético, pacientes com FC apresentam maior risco de hospitalizações, transplante pulmonar e mortalidade quando comparados à população sem FC (53). A ampliação do uso do ELX/TEZ/IVA para pacientes com variantes responsivas não-F508del garante acesso equitativo à saúde para pessoas com FC no Brasil.

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). Em sua conformação normal, essa proteína forma um canal que transporta principalmente íons cloreto do meio intracelular para o extracelular, mantendo a densidade normal das secreções que recobrem diversos epitélios, como nos brônquios e ductos pancreáticos (2,19,53).

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 evoluem inexoravelmente para danos irreversíveis e consequente perda da função de órgãos, como pulmões e pâncreas (2,19,53). Os moduladores da CFTR atuam sobre a proteína CFTR para melhorar sua função (17,79). A combinação de moduladores da CFTR ELX/TEZ/IVA foi incorporada ao SUS para pacientes com pelo menos uma variante F508del, com base em estudos metodologicamente robustos e baixo risco de viés, que demonstraram benefício do tratamento com grande magnitude de efeito (227).

O ELX/TEZ/IVA foi incorporado conforme o PCDT e condicionado ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia (227). 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.

O transplante pulmonar é um procedimento complexo que requer terapia imunossupressora por toda a vida e não cura a FC. As complicações do transplante são a segunda principal causa de morte em pessoas com FC (11). 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 realizados em pacientes com FC no período pós-incorporação do ELX/TEZ/IVA.

De acordo com o PCDT da FC, a resposta ao tratamento com ELX/TEZ/IVA deve ser avaliada por meio da função pulmonar, frequência de exacerbações pulmonares e hospitalizações, sintomas respiratórios, estado nutricional e função da proteína CFTR (18). Na FC, a perda da função pulmonar ocorre rapidamente e é o principal fator associado à sobrevida dos pacientes (113-116). A principal evidência que sustenta a ampliação do uso do ELX/TEZ/IVA para pacientes com variantes não-F508del provém do ensaio clínico randomizado 124, com baixo risco de viés. Esse estudo demonstrou um aumento significativo na função pulmonar, benefício consistente com o observado na população com pelo menos uma variante F508del nos estudos considerados para a incorporação do ELX/TEZ/IVA ao SUS (227). Estudos de mundo real de alta qualidade confirmaram o efeito importante do medicamento na melhora persistente da função pulmonar em pacientes com diversos genótipos não-F508del (128,129,138,193).

Além disso, pacientes em uso de ELX/TEZ/IVA apresentaram resultados significativos para todos os demais critérios de avaliação. Houve uma redução de 72% nas exacerbações pulmonares, resultado corroborado por estudos de mundo real, melhora expressiva na qualidade de vida medida por instrumento específico para saúde respiratória, ganho de peso e aumento da função da proteína CFTR. O perfil de eventos permaneceu o mesmo das evidências consideradas na incorporação do ELX/TEZ/IVA ao SUS, sem novas preocupações de segurança (227).

O ELX/TEZ/IVA é considerado a combinação mais avançada de moduladores da CFTR disponível no país (300). Isso se deve à atividade sinérgica dos princípios ativos, que se

ligam a diferentes partes da proteína CFTR. Assim, basta que uma quantidade mínima da proteína CFTR íntegra esteja disponível no citoplasma para que o medicamento exerça sua atividade. Exceto para as variantes denominadas “Classe I”, todas as mutações no gene *CFTR* levam à produção de alguma proporção da proteína CFTR íntegra e, portanto, são potencialmente responsivas ao ELX/TEZ/IVA.

Com base no mecanismo de ação do medicamento e na patogenia da FC, a responsividade aos moduladores da CFTR pode ser avaliada *in vitro*. O modelo FRT, aprovado pela FDA e pela Anvisa, mede o aumento no transporte de cloreto após a adição do ELX/TEZ/IVA a uma cultura celular homocigótica para uma variante específica do *CFTR* (por vez) (131,132). O alto poder preditivo de resposta do FRT foi comprovado em ensaios clínicos, e está relacionado ao ponto de corte considerado conservador, já que benefícios clínicos do tratamento foram observados em pacientes com mutações classificadas como não responsivas pelo FRT.

Mais de 2.000 variantes do gene *CFTR* já foram descritas. No país, mais de 300 foram identificadas, sendo a F508del a mais frequente (11). Devido à raridade e à distribuição geográfica das mutações, a realização de um ensaio clínico randomizado incluindo todas as variantes não-F508del e não-Classe I é inviável. Portanto, a lista de mutações responsivas presente na bula do ELX/TEZ/IVA baseia-se em resultados de ensaios clínicos, estudos de mundo real e estudos *in vitro*. Agências rigorosas de ATS, como a CDA (143), NICE (301), e PBAC (297), recomendaram a incorporação de moduladores da CFTR considerando a previsibilidade da resposta a partir de estudos *in vitro* como válida.

O modelo de custo-utilidade apresentado nesta solicitação 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 (227). O resultado da análise é consistente com o RCEI aceito pela Conitec para a população com pelo menos uma variante F508del, respectivamente R\$ 610.443/AVAQ e R\$ 570.944/AVAQ (227). Isso demonstra que, com o preço atual do contrato, a ampliação da incorporação para pacientes com pelo menos uma variante não-F508del responsiva está coerente e justa com relação à decisão anterior, atendendo ao critério de fronteira de eficiência.

Em relação ao estudo de impacto orçamentário, foram implementadas duas melhorias para aumentar a certeza quanto à estimativa de pacientes elegíveis pela demanda aferida. A estimativa fornecida pelo REBRAFC foi corrigida para incluir pacientes fora do Registro, e foram considerados dois cenários de impacto orçamentário, ambos atingindo 100% de participação de mercado no horizonte temporal 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 que, no caso da incorporação das duas novas indicações, o desconto inicial 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 da CFTR. O impacto na sobrevida 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. Por isso, a incorporação do ELX/TEZ/IVA representou um marco para a saúde pública no Brasil. Como não existe subtipo de fibrose cística, ampliar o uso do medicamento para pacientes com variantes não-F508del responsivas garante a **igualdade de atenção à saúde** e a **isonomia** para os que pacientes que sofrem da mesma carga da doença que aqueles já atendidos pelo SUS.

## 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*. 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. Lee T, Sawicki GS, Altenburg J, Millar SJ, Geiger JM, Jennings MT, et al. EFFECT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/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.
6. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacafator/tezacafator/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.
7. 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.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão em Transplante Pulmonar. 2016.
9. 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/>
10. 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.
11. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) - Relatório Anual de 2021. 2021.
12. Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Nicod E, Serrano-Aguilar P, et al. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res*. 28 de setembro de 2015;15:428.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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](https://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Caracterizacao_Genetica_FC_REBRAFC_Rev_jun25.pdf)
17. Chilvers DMA. Canadian Clinical Consensus Guideline for Initiation, Monitoring and Discontinuation of CFTR Modulator Therapies for Patients with Cystic Fibrosis. 2024;
18. 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.
19. Ratjen F, Grasemann H. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(5):614–27.

20. Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janeiro de 2014;13(1):29–36.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjilias 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2023;19(1):93–110.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Griese 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.
48. 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.
49. 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.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS N° 4, de 27 de Março de 2024 [Internet]. 2024. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Saes/2024/poc0004\\_01\\_04\\_2024.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Saes/2024/poc0004_01_04_2024.html)
51. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 30 de maio de 2009;373(9678):1891–904.
52. Bilton D. Cystic fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 1º de maio de 2008;36(5):273–8.
53. Paranjape SM, Mogayzel PJ. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev*. janeiro de 2018;25:64–72.
54. 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.
55. Almughem FA, Aldossary AM, Tawfik EA, Alomary MN, Alharbi WS, Alshahrani MY, et al. Cystic Fibrosis: Overview of the Current Development Trends and Innovative Therapeutic Strategies. *Pharmaceutics*. julho de 2020;12(7):616.

56. 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;
57. 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.
58. 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*. 208(1):59–67.
59. Edwards SJ, Farrar BG, Ennis K, Downes N, Wakefield V, Mackenzie I, et al. Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor, tezacaftor-ivacaftor and lumacaftor-ivacaftor for treating cystic fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. maio de 2025;29(19):1–111.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. abril de 2002;15(2):194–222.
64. 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.
65. 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.
66. 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>
67. 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.
68. 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.
69. Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med*. 16 de maio de 2019;380(20):1941–53.
70. Yuan S, Hollinger M, Lachowicz-Scroggins ME, Kerr SC, Dunican EM, Daniel BM, et al. Oxidation increases mucin polymer cross-links to stiffen airway mucus gels. *Sci Transl Med*. 25 de fevereiro de 2015;7(276):276ra27.
71. Hill DB, Button B, Rubinstein M, Boucher RC. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiol Rev*. 1º de outubro de 2022;102(4):1757–836.
72. Sagel SD, Wagner BD, Anthony MM, Emmett P, Zemanick ET. Sputum biomarkers of inflammation and lung function decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de novembro de 2012;186(9):857–65.
73. McKelvey MC, Weldon S, McAuley DF, Mall MA, Taggart CC. Targeting Proteases in Cystic Fibrosis Lung Disease. Paradigms, Progress, and Potential. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de janeiro de 2020;201(2):141–7.
74. 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.
75. 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.

76. Ali HA, Salem MA, Abdelwahad MA. Prognostic factors of pulmonary exacerbations severity in pediatric bronchiectasis: a retrospective cohort study. *Egypt Pediatr Assoc Gaz*. 10 de julho de 2023;71(1):34.
77. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. YEAR-TO-YEAR CHANGES IN LUNG FUNCTION IN INDIVIDUALS WITH CYSTIC FIBROSIS. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. julho de 2010;9(4):250–6.
78. Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Lease ED, Aitken ML, et al. Heterogeneity in Survival in Adult Patients With Cystic Fibrosis With FEV1 < 30% of Predicted in the United States. *Chest*. junho de 2017;151(6):1320–8.
79. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7:275.
80. 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>
81. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. outubro de 2015;34(10):1264–77.
82. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes 2024 [Internet]. ABTO; 2024. Report No.: 4. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2025/05/rbt-n4-2024-populacao.pdf>
83. Cordeiro SM, Jesus MCP de, Tavares RE, Oliveira DM de, Merighi MAB. Experience of adults with cystic fibrosis: a perspective based on social phenomenology. *Rev Bras Enferm*. dezembro de 2018;71:2891–8.
84. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. outubro de 2019;38(10):1056–66.
85. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento do transplante pulmonar no Brasil: 2000 a 2015. 2021.
86. Lord L, McKernon D, Grzeskowiak L, Kirsa S, Ilomaki 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.
87. 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>
88. 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.
89. Rozov T, Silva M, Damascene N, Santana M, Marástica P, Melloti R, et al. ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA (FC) - ESTUDO MULTICÊNTRICO DO GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM FIBROSE CÍSTICA (GRUEDAF). *Brasília Médica [Internet]*. 2023 [citado 5 de junho de 2025];60. Disponível em: <http://www.rbm.org.br/article-list>
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Flume PA, Wainwright CE, Elizabeth Tullis D, Rodriguez S, Niknian M, Higgins M, et al. Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janeiro de 2018;17(1):83–8.

94. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de julho de 2014;190(2):175–84.
95. 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.
96. 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.
97. ICER. ICER CF Draft Scope Public Comments 102919. 2020;
98. 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.
99. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2012/04/03 ed. 2012;47(6):523–33.
100. 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.* 2014/05/21 ed. 2014;133(6):e1683-97.
101. Kopciuch D, Zaprutko T, Paczkowska A, Nowakowska E. Costs of treatment of adult patients with cystic fibrosis in Poland and internationally. *Public Health.* julho de 2017;148:49–55.
102. 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>
103. Athanazio RA, Silva Filho LVR 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.
104. 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.
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.* 1º de setembro de 2015;14(5):580–6.
106. 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)
107. Cystic Fibrosis Foundation. Sweat Test [Internet]. [citado 6 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cff.org/intro-cf/sweat-test>
108. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. TRIKAFTA®(ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR + IVACFTOR) [Bula do profissional]. Anvisa; 2025.
109. Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Fischer R, et al. Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* julho de 2021;9(7):733–46.
110. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. 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. *Lancet Respir Med.* fevereiro de 2017;5(2):107–18.
111. 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.
112. 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.

113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Majoor C, Van Brunt K, Daines C, Durieu I, Fajac I, Goralski J, et al. WS19.6 Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study. *J Cyst Fibros.* junho de 2020;19:S32.
118. 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.
119. CFF. United States Cystic Fibrosis Foundation (CFF). 2021 Patient Registry Annual Data Report. November 2022 [Internet]. 2022 [citado 3 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
120. Vertex. Nonclinical Study Report P289. In Vitro Pharmacological Profiling of CFTR Mutations in FRT Cells Using VX-445, TEZ, and IVA: Effects on Processing and Trafficking, and Chloride Transport. 2020.
121. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. KALYDECO® (Ivacaftor) [Bula do profissional]. Anvisa; 2024.
122. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. TRIKAFTA® Granulados (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR + IVACAFITOR) [Bula do profissional]. Anvisa; 2025.
123. 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.* junho de 2025;60(6):e71166.
124. 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.
125. 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 Off J Eur Cyst Fibros Soc.* julho de 2025;24(4):716–23.
126. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. SYMDEKO® (ivacaftor + tezacaftor) [Bula do profissional]. Anvisa; 2024.
127. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. ORKAMBI® (lumacaftor + ivacaftor) [Bula do profissional]. Anvisa; 2022.
128. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, et al. The French compassionate programme of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J [Internet].* 5 de maio de 2023 [citado 3 de janeiro de 2025];61(5). Disponível em: <https://publications.ersnet.org/content/erj/61/5/2202437>
129. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med.* 1º de novembro de 2024;12(11):888–900.
130. Burgel PR, Orenti A, Cromwell E, Macek M, Gutierrez HH, Karadag B, et al. Global prevalence of CFTR variants with respect to their responsiveness to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 1º de novembro de 2025;24(6):1017–26.
131. Rowe SM, Accurso F, Clancy JP. Detection of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Activity in Early-Phase Clinical Trials. *Proc Am Thorac Soc.* 1º de agosto de 2007;4(4):387–98.

132. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* junho de 2007;28(2):279–88.
133. 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.
134. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 de novembro de 2009;106(44):18825–30.
135. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 1º de dezembro de 2014;13(6):674–80.
136. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* maio de 2012;11(3):237–45.
137. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 23 de novembro de 2017;377(21):2024–35.
138. Castellani C, Mondejar-Lopez P, Van Goor F, Quon BS, Akghisi F, Fabrizzi B, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis and Rare CFTR Variants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;* 2025.
139. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Evaluation of Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis Subjects Without an F508del Mutation (accepted for publication) [Internet]. 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274269>
140. Durmowicz AG, Lim R, Rogers H, Rosebraugh CJ, Chowdhury BA. The U.S. Food and Drug Administration's Experience with Ivacaftor in Cystic Fibrosis. Establishing Efficacy Using In Vitro Data in Lieu of a Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* janeiro de 2018;15(1):1–2.
141. DeStefano S, Gees M, Hwang TC. Physiological and pharmacological characterization of the N1303K mutant CFTR. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* setembro de 2018;17(5):573–81.
142. Solomon G, Linnemann R, Rich R, Streby A, Hunter E, Buehler B, et al. 252 Interim results of an open-label trial to evaluate elexacaftor-tezacaftorivacaftor in individuals with cystic fibrosis and an N1303K mutation who are not eligible for modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 1º de outubro de 2023;22:S128.
143. Canada's Drug Agency. Elexacaftor-TezacaftorIvacaftor and Ivacaftor (Trikafta). *Canadian Journal of Health Technologies;* 2024.
144. 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>
145. GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS EM FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO ELEXACAFOTOR, TEZACAFOTOR, IVACAFOTOR (TRIKAFTA®/KAFTRIO®) [Internet]. 09/21. Disponível em: [https://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/GBEFC\\_PTC\\_TRIKAFTA.pdf](https://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/GBEFC_PTC_TRIKAFTA.pdf)
146. 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.* 30 de novembro de 2023;29(6):543–5.
147. Martins G da S, Rambo C, Spessatto G, Saab MM, João BHD, Fajardo AD, et al. Efficacy and safety of using Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in the treatment of children with cystic fibrosis: real-world evidence from Brazil. *J Pediatr (Rio J).* setembro de 2025;101(5):101420.
148. 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.
149. Martins G da S, Rambo C, Spessatto G, Saab MM, João BHD, Fajardo AD, et al. Efficacy and safety of using Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in the treatment of children with cystic fibrosis: real-world evidence from Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2025;101(5):101420.
150. Athanazio 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>

151. 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>
152. 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.
153. Stick S, Tiddens H, Aurora P, Gustafsson P, Ranganathan S, Robinson P, et al. Early intervention studies in infants and preschool children with cystic fibrosis: are we ready? *Eur Respir J*. 1º de agosto de 2013;42(2):527–38.
154. 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.
155. 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.
156. Lewis-Jones DI, Gazvani MR, Mountford R. Cystic fibrosis in infertility: screening before assisted reproduction: Opinion. *Hum Reprod*. 1º de novembro de 2000;15(11):2415–7.
157. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, et al. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr*. janeiro de 2005;59(1):152–4.
158. 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.
159. Guigui S, Wang J, Cohen RI. The use of ivacaftor in CFTR mutations resulting in residual functioning protein. *Respir Med Case Rep*. 1º de janeiro de 2016;19:193–5.
160. Pallin M, Daley CP. Positive clinical outcomes following ivacaftor treatment in a cystic fibrosis patient with the genotype 3272-26A > G/Q493X. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janeiro de 2020;19(1):e3–4.
161. Kerem E, Cohen-Cymberknoh M, Tsabari R, Wilschanski M, Reiter J, Shoseyov D, et al. Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis and a 3849+10kb C→T or D1152H Residual Function Mutation. *Ann Am Thorac Soc*. março de 2021;18(3):433–41.
162. Mondejar-Lopez P, Zolin A, Garcia-Marcos PW, Pastor-Vivero MD, Rosa-Silvestre M, de Asis Sanchez-Martinez F, et al. Geographic distribution and phenotype of European people with cystic fibrosis carrying A1006E mutation. *Respir Med*. fevereiro de 2022;192:106736.
163. Xu C, Tang Y, Dong L, Shen Y. Clinical and genetic characteristics of children with cystic fibrosis in Henan China: A single-center retrospective analysis. *Pediatr Pulmonol*. outubro de 2023;58(10):2865–70.
164. Livnat G, Dagan A, Heching M, Shmueli E, Prais D, Yaacoby-Bianu K, et al. Treatment effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with CF carrying non-F508del mutations. *J Cyst Fibros*. maio de 2023;22(3):450–5.
165. Pion A, Kavanagh E, Joynt AT, Raraigh KS, Vanscoy L, Langfelder-Schwind E, et al. Investigation of CFTR Function in Human Nasal Epithelial Cells Informs Personalized Medicine. *Am J Respir Cell Mol Biol*. novembro de 2024;71(5):577–88.
166. Evans IES, Wood M, Moore V, Reid DW. Phenotypic Evaluation of Rare Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutation Combinations in People with Cystic Fibrosis in Queensland, Australia. *J Clin Med*. 18 de outubro de 2024;13(20):6210.
167. Al-Din Y, Dryden C, MacGregor G, Young D, Coelho C. Ivacaftor: Five-year outcomes in the West of Scotland cystic fibrosis population. *Clin Respir J*. maio de 2023;17(5):473–7.
168. Guimbellot JS, Baines A, Paynter A, Heltshe SL, VanDalfsen J, Jain M, et al. Long term clinical effectiveness of ivacaftor in people with the G551D CFTR mutation. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. março de 2021;20(2):213–9.
169. Bell SC, Mainz JG, MacGregor G, Madge S, Macey J, Fridman M, et al. Patient-reported outcomes in patients with cystic fibrosis with a G551D mutation on ivacaftor treatment: results from a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 13 de agosto de 2019;19(1):146.

170. Dryden C, Wilkinson J, Young D, Brooker RJ, Scottish Paediatric Cystic Fibrosis Managed Clinical Network (SPCFMCN). The impact of 12 months treatment with ivacaftor on Scottish paediatric patients with cystic fibrosis with the G551D mutation: a review. *Arch Dis Child.* janeiro de 2018;103(1):68–70.
171. 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.
172. Edgeworth D, Keating D, Ellis M, Button B, Williams E, Clark D, et al. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. *Clin Sci Lond Engl.* 1º de agosto de 2017;131(15):2037–45.
173. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM, VX11-770-901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janeiro de 2016;15(1):116–22.
174. Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, Rodriguez S, Munck A, Ahrens R, et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. *Pediatr Pulmonol.* maio de 2015;50(5):447–55.
175. Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S, Simmonds NJ, Bell NJ, et al. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest.* julho de 2014;146(1):152–8.
176. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS, et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* outubro de 2013;1(8):630–8.
177. Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Käding M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* dezembro de 2013;12(6):599–603.
178. Kane M, Gonska T, Jensen R, Avolio J, Klingel M, Stanojevic S, et al. Lung clearance index response in patients with CF with class III CFTR mutations. *Thorax.* maio de 2016;71(5):476–7.
179. Marion H, Natacha G, Brigitte M, François C, Michel R, Corinne T, et al. The p.Gly622Asp (G622D) mutation, frequently found in Reunion Island and in black populations, is associated with a wide spectrum of CF and CFTR-RD phenotypes. *J Cyst Fibros.* 1º de maio de 2015;14(3):305–9.
180. Arora K, Yang F, Brewington J, McPhail G, Cortez AR, Sundaram N, et al. Patient personalized translational tools in cystic fibrosis to transform data from bench to bed-side and back. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1º de junho de 2021;320(6):G1123–30.
181. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Sawicki GS, McKone EF, Goss CH, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* julho de 2018;17(4):503–10.
182. Terlizzi V, Pesce E, Capurro V, Tomati V, Lena M, Pastorino C, et al. Clinical Consequences and Functional Impact of the Rare S737F CFTR Variant and Its Responsiveness to CFTR Modulators. *Int J Mol Sci.* 31 de março de 2023;24(7):6576.
183. Burghard M, Berkers G, Ghijsen S, Hollander-Kraaijeveld FM, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, et al. Long-term effects of ivacaftor on nonpulmonary outcomes in individuals with cystic fibrosis, heterozygous for a S1251N mutation. *Pediatr Pulmonol.* junho de 2020;55(6):1400–5.
184. van de Peppel IP, Doktorova M, Berkers G, de Jonge HR, Houwen RHJ, Verkade HJ, et al. IVACAFTOR restores FGF19 regulated bile acid homeostasis in cystic fibrosis patients with an S1251N or a G551D gating mutation. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* março de 2019;18(2):286–93.
185. Silva GF, J. Simmonds N, Roth Dalcin P de T. Clinical characteristics and outcomes in adult cystic fibrosis patients with severe lung disease in Porto Alegre, southern Brazil. *BMC Pulm Med.* 16 de julho de 2020;20:194.
186. 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.* 2012;
187. 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.* 2007;
188. Keating C, Poor AD, Liu X, Chiuzan C, Backenroth D, Zhang Y, et al. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. *J Cyst Fibros.* janeiro de 2017;16(1):78–84.

189. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2013 Annual Data Report [Internet]. 2015. Disponível em: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
190. Rufino IM, Danjo SR, Scantamburlo IM. Abordagem Cirúrgica e Terapêutica de Transplante Pulmonar em Pacientes com Fibrose Cística: Impacto na Respiração e Longevidade [Internet]. 2023. Disponível em: <https://bjjhs.emnuvens.com.br/bjjhs/article/view/1019>
191. Polineni D, Daines E, Tullis S, Costa RW, Linnemann MA. 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. Em Vienna, Austria; 2023.
192. Lupas D, Chou FY, Hakani MAA, Kuthiala I, Srikrishnaraj A, Li X, et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 1º de setembro de 2024;23(5):950–8.
193. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB, Morgan W, Castellani C, Szczesniak R, et al. Impact of the expanded label for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA. *Eur Respir J*. 14 de novembro de 2024;64(5):2401146.
194. Canan MGM, Souza Sokoloski C, Rossetti Severo C, Zahi Rached S, Abensur Athanasio R. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Effectiveness in N1303K Variant in Adult People With Cystic Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. agosto de 2024;60(8):526–8.
195. Solomon GM, Linnemann RW, Rich R, Streby A, Buehler B, Hunter E, et al. Evaluation of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor treatment in individuals with cystic fibrosis and *CFTR*N1303K in the USA: a prospective, multicentre, open-label, single-arm trial. *Lancet Respir Med*. 1º de dezembro de 2024;12(12):947–57.
196. Mahic M, Liu L, Jennings M, Rice M. WS15.02 Real-world effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in people with cystic fibrosis and ELX/TEZ/IVA-responsive, non-F508del *CFTR* genotypes. *J Cyst Fibros*. 1º de junho de 2024;23:S28.
197. 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/IVA-responsive *CFTR* Mutation [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2024 jul [citado 8 de janeiro de 2025]. Report No.: NCT05274269. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274269>
198. Fajac I, Daines C, Durieu I, Goralski JL, Heijerman H, Knoop C, et al. Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2022 [citado 6 de março de 2025]; Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85138080309&partnerID=8YFLogXK>
199. Merlo C, Schladt DP, Lyden GR, Camiolo MJ, McGarry L. Impact of *CFTR* Modulators on Lung Transplant Trends in People With Cystic Fibrosis in the US. 2023;
200. Martin C, Legeai C, Regard L, Cantrelle C, Dorent R, Carlier N, et al. Major Decrease in Lung Transplantation for Patients with Cystic Fibrosis in France. *Am J Respir Crit Care Med*. março de 2022;205(5):584–6.
201. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Assessment report Kalydeco [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0089-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0089-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
202. Burgel PR, Orenti A, Cromwell L, Stephenson A. WS02.02 Worldwide prevalence of F508del and rare *CFTR* variants responsive to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 1º de junho de 2024;23:S3.
203. Worldwide survey of the delta F508 mutation—report from the cystic fibrosis genetic analysis consortium. *Am J Hum Genet*. agosto de 1990;47(2):354–9.
204. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor): novo registro [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/trikafta-r-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-novo-registro>
205. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2851617?substancia=32872>
206. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de setembro de 2017;358:j4008.

207. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:i4898.
208. Sterne JA, Hernan MMA, Reeves BC, Savović J, Berkman NNDN, Savovic J, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. outubro de 2016;355:i4919–i4919.
209. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. janeiro de 2014;
210. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. The GRADE Working Group. 2013. Disponível em: <https://guidelinedevelopment.org/handbook>
211. Hanger S, Felton I, Ukor E, Bowman E, Caldwell C, Banya W, et al. The effectiveness of CFTR modulators in people with CF and rare mutations: A real-world study. *Pediatr Pulmonol*. janeiro de 2024;59(1):221–4.
212. Fainardi V, Cresta F, Sorio C, Melotti P, Pesce E, Deolmi M, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and rare mutations. *Pediatr Pulmonol*. dezembro de 2024;59(12):3383–90.
213. 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.
214. Stekolchik E, Saul D, Chidekel A. Clinical efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in an adolescent with homozygous G85E cystic fibrosis. *Respir Med Case Rep*. 1º de janeiro de 2022;40:101775.
215. Sadras I, Kerem E, Livnat G, Sarouk I, Breuer O, Reiter J, et al. Clinical and functional efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying the N1303K mutation. *J Cyst Fibros*. 1º de novembro de 2023;22(6):1062–9.
216. Graeber SY, Balázs A, Ziegahn N, Rubil T, Vitzthum C, Piehler L, et al. Personalized CFTR Modulator Therapy for G85E and N1303K Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. janeiro de 2023;24(15):12365.
217. Leung WM, Davoodi PM, Langevin A, Smith C, Parkins MD. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in 2 cystic fibrosis adults homozygous for M1101K with end-stage lung disease. *Respir Med Case Rep*. 1º de janeiro de 2023;46:101938.
218. Aluma BEB, Reiter J, Efrati O, Bezael Y, Keler S, Ashkenazi M, et al. Clinical efficacy of CFTR modulator therapy in people with cystic fibrosis carrying the I1234V mutation. *J Cyst Fibros*. 1º de julho de 2024;23(4):685–9.
219. Pinto MO, Santos AS, Castanhinha S. Efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in portuguese adolescents and adults with cystic fibrosis carrying non-F508del variants. *Pulmonology*. 30 de setembro de 2024;30(5):485–7.
220. Heching M, Shteinberg M, Golan-Tripto I, Livnat-Levanon G, Yaacoby-Bianu K, Boehm Cohen L, et al. Treatment effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on people with cystic fibrosis heterozygous for 3849+10kbC->T and a class I variant. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. maio de 2025;24(3):548–51.
221. Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional Care in Children with Cystic Fibrosis. *Nutrients*. 17 de janeiro de 2023;15(3):479.
222. 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.
223. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1º de janeiro de 2006;20(3):531–46.
224. 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.
225. 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.
226. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, Groot KM de W de, Fajac I, 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.
227. 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](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf)

228. 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.
229. Pedra G, Daly C, Pinto LA, Lopez A, Vega-Hernandez G, Rubin JL. MSR6 Modeling Survival of People with Cystic Fibrosis (PWCF) Aged  $\geq 6$  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.
230. Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluation in healthcare. 2024.
231. HM Treasury UK. The Green Book: Appraisal and Evaluation in Central Government. 2022.
232. 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](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2025/Diretriz_de_Avaliacao_Economica_3a_ed_2025.pdf)
233. 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.
234. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry annual data report, 1998. Bethesda, MD. 1999.
235. 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.
236. 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.
237. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) - Relatório anual de 2016.
238. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) - Relatório anual de 2019.
239. 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.
240. 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.
241. (IBGE) IB de G e E. Tábuas Completas de Mortalidade - 2022. 2023.
242. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *PharmacoEconomics*. 2007;25(1):3–6.
243. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
244. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. abril de 2007;62(4):360–7.
245. 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.
246. Vertex Pharmaceuticals. 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/IVA-responsive CFTR Mutation. Vertex Pharmaceuticals; 2023 dez. Report No.: 1.
247. 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.
248. 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  $\geq 6$  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.

249. Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF, Moss R, Lubarsky B, Suthoff E, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. American Thoracic Society International Conference 2017 May 19-24. 2017.
250. 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.
251. 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.
252. Ministério da Saúde. Portaria de consolidação GM/MS nº 04, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. 2017. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html)
253. 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](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/decreto/d9175.htm)
254. Ministério da Saúde. Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997 [Internet]. Seção V, 9434 2009. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)
255. Trust Cystic Fibrosis. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2019. 2020.
256. CMED, Anvisa. Lista de preços de medicamentos - Novembro/25. 2025.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf)
261. 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.
262. 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.
263. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 19105. 2023.
264. 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.
265. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File REF 22775. 2023.
266. NICE. Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis [ID3834] - Committee papers. 2024.
267. 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.
268. Suthoff E, Mainz JG, Cox DW, Thorat T, Grosseohme 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.
269. 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.

270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. McGarry LJ, Bhaiwala 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise em impacto orçamentário. Ms; 2011. (A. Normas e Manuais Técnicos).
279. 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>
280. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria de consolidação GM/MS no 04, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. 2017. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html)
281. 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.
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. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - Relatório anual de 2017 [Internet]. São Paulo: GBEFC; 2017 p. 29. Disponível em: <https://www.gbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
284. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - Relatório anual de 2018 [Internet]. São Paulo: GBEFC; 2018 p. 29. Disponível em: <https://www.gbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
285. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - Relatório anual de 2020 [Internet]. São Paulo: GBEFC; 2020. Disponível em: <https://www.gbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
286. 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](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_zolgensma_ame_tipo_i_793_2022.pdf)
287. 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](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231226_relatorio_860_inibidorc1_intravenoso_crisis_aeh_pdf.pdf)
288. 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](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231226_relatorio_861_icatibanto_aeh.pdf)

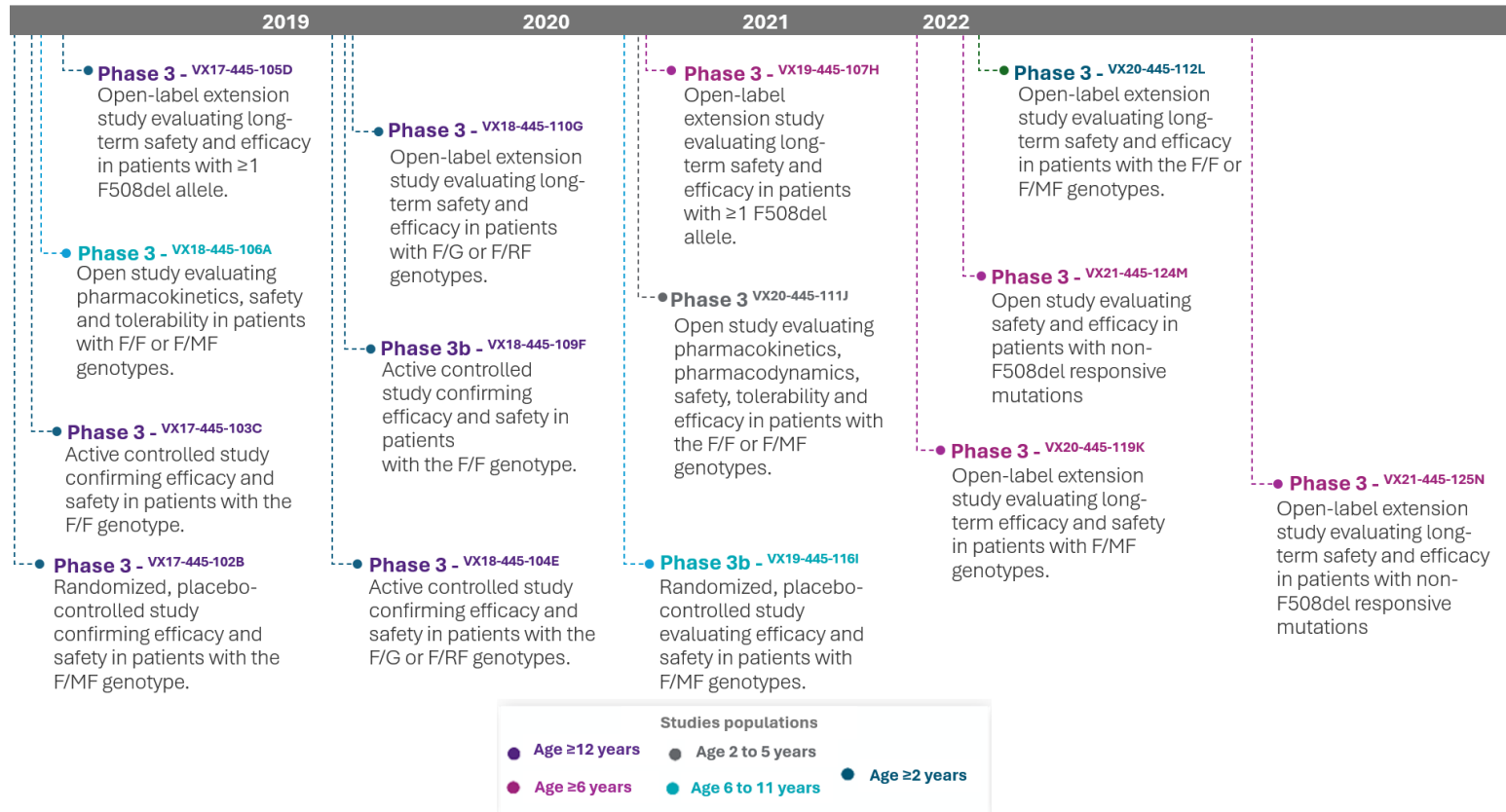
289. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação n° 803: Alfacalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade [Internet]. Brasília: Conitec; 2023 mar. Report No.: 803. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230522\\_relatorio\\_803\\_alfagalsidase\\_doenca\\_de\\_fabry-1.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230522_relatorio_803_alfagalsidase_doenca_de_fabry-1.pdf)
290. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação n° 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](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_nusinersena_ame5q.pdf/view)
291. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação n° 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](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_595_nusinersena_ame5q_2e3_p_26.pdf)
292. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação n° 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](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_709_risdiplam_ametipoi.pdf)
293. Ministério da Saúde, Conitec. Relatório de Recomendação n° 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\\_ametipoiieiii.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_710_risdiplam_ametipoiieiii.pdf)
294. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis. 2024;
295. Scottish Medicines Consortium (SMC). ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor film-coated tablets, granules in sachet (Kaftrio®). 2024.
296. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for treating cystic fibrosis with 1 or more F508del mutations in the CFTR gene in people 6 years and over [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1085>
297. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES March 2025 PBAC MEETING. 2025.
298. Haute Autorité Santé (HAS). KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) / KALYDECO (ivacaftor) [Internet]. 2025. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3220496/fr/kaftrio-ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor/-/kalydeco-ivacaftor#infoTechnique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220496/fr/kaftrio-ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor/-/kalydeco-ivacaftor#infoTechnique)
299. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht-Klasse-I-Mutation (keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation)) [Internet]. Disponível em: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/#english>
300. 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.
301. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for treating cystic fibrosis with 1 or more F508del mutations in the CFTR gene in people 6 years and over Technology Gppraisal Guidance - NICE [Internet]. NICE; 2025 [citado 1º de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1085>
302. Griese M, Tullis E, Chilvers MA, Fabrizio 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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>
306. 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>



307. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005914-33)
308. FDA. TRIKAFTA (elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor) FDA Label [Internet]. 2024 [citado 28 de fevereiro de 2025]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212273s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212273s004lbl.pdf)

## APÊNDICE I

**Figura 36.** ELX/TEZ/IVA programa de desenvolvimento clínico



F/F: Homozygous for F508del- *CFTR*; F/G: Heterozygous for F508del- *CFTR* with a control variant; F/MF: Heterozygous for F508del- *CFTR* with minimal function variant; F/RF: Heterozygous for F508del- *CFTR* with residual function variant A.Zemanick et al. (2021) (36); B. Middleton et al. (2019) (43); C. Heijerman et al. (2020) (45); D. Griese et al. (2022) (302); E. Barry et al. (2021) (46); F. Sutharsan et al. (2022) (37); G. Chmiel et al. (2022) (303); H. Wainwright et al. (2022) (304); I. Mall et al. (2022) (49); J. Goralski et al. (2023)(58); K. ClinicalTrials.gov (305); L. ClinicalTrials.gov (306); M. Vertex Pharmaceuticals Incorporated (197); N.EU Clinical Trials Register (307).

## APÊNDICE II

**Tabela 72.** Estratégias de busca utilizadas por base de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via PubMed	<p>(((((("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 (((("elexcaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination"[Supplementary Concept]) OR ("elexcaftor- ivacaftor- tezacaftor drug combination"[Text Word]) OR ("elexcaftor, ivacaftor, tezacaftor"[Text Word]) OR ("elexcaftor/tezacaftor/ivacaftor"[Text Word]) AND (((("ivacaftor"[Supplementary Concept]) OR ("N-(2,4-ditert-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>	375
EMBASE	<p>#1 'cystic fibrosis'/syn AND 'elexcaftor plus ivacaftor plus tezacaftor'/syn #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)</p>	295
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees #2 ("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 #3 #1 OR #2 #4 ("elexcaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination"):ti,ab,kw OR ("elexcaftor- ivacaftor- tezacaftor drug combination"):ti,ab,kw OR ("elexcaftor, ivacaftor, tezacaftor"):ti,ab,kw OR ("elexcaftor/tezacaftor/ivacaftor"):ti,ab,kw OR ("ELX/TEZ/IVA"):ti,ab,kw OR ("trikafta"):ti,ab,kw OR ("elexcaftor"):ti,ab,kw OR ("VX-445"):ti,ab,kw OR ("VX445"):ti,ab,kw 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-trime-1-pyrrolidinyl-"):ti,ab,kw #5 #3 AND #4</p>	97
LILACS	<p>("elexcaftor-ivacaftor-tezacaftor") OR ("elexcaftor, ivacaftor, tezacaftor") OR ("elexcaftor/tezacaftor/ivacaftor") OR ("elexcaftor plus ivacaftor plus tezacaftor") OR ("ELX/TEZ/IVA") OR ("trikafta")) OR ("elexcaftor") OR ("VX-445") OR ("VX445") AND ("tezacaftor") OR ("VX-661")) AND ("ivacaftor") OR ("VX-770") OR ("kalydeco"))</p>	8

## APÊNDICE III

**Tabela 73.** Estudos excluídos na etapa de leitura integral

Autor, ano	Título	Razão pela 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
ACTRN12623001136695	ORganoid Gulded N-of-1 (ORIGIN-1) Trial: a phase 4 study to investigate whether people with cystic fibrosis (CF) with rare cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) variants who have an <i>in vitro</i> response to Trikafta will also have a clinically meaningful response to Trikafta versus placebo	Sem resultados
Ahmed et al, 2024	Impact of CFTR modulators on exercise capacity in adolescents with cystic fibrosis	População
Alicandro et al, 2024	Heterogeneity in response to Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis	População
Aluma et al, 2024	Clinical efficacy of CFTR modulator therapy in people with cystic fibrosis carrying the I1234V variant	Desenho do estudo
Amini et al, 2024	The Changing Landscape of Treatment for Cystic Fibrosis Related Diabetes	População
Appelt et al, 2023	Early and sustained improvements of lung clearance index from two to sixteen weeks of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis—a real world study	População
Ausloos et al, 2024	Mental health after treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in end-stage cystic fibrosis	Idioma
Basile et al, 2024	The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on cystic fibrosis health-related quality of life and decision-making about daily treatment regimens: a mixed methods exploratory study	Desenho do estudo
Bec et al, 2022	Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: Early report	População
Beck et al, 2023	Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on bacterial cultures from people with cystic fibrosis	População
Beswick et al, 2024	Predictors of Sinonasal Improvement After Highly Effective Modulator Therapy in Adults with Cystic Fibrosis	Desfecho
Burgel et al, 2024	Gathering real-world compassionate data to expand eligibility for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint	Tipo de publicação
Caley et al, 2023	Body mass index and nutritional intake following Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor modulator therapy in adults with cystic fibrosis	População
Castellani et al, 2024	WS06.03 Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in people with cystic fibrosis and ELX/TEZ/IVA-responsive, non-F508del genotypes: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial	Tipo de publicação
Cohen-Cymerknoh et al, 2023	Changes in Sleep in Children and Adults with Cystic Fibrosis and Primary Ciliary Dyskinesia over Time and after CFTR Modulator Therapy	População
Dittrich et al, 2024	Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor leads to changes in detection frequencies of Staphylococcus aureus and	População

Autor, ano	Título	Razão pela exclusão
	Pseudomonas aeruginosa dependent on age and lung function in people with cystic fibrosis	
Djavid et al, 2021	Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease	População
Dooney et al, 2024	Supporting the case for a targeted approach for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del CFTR variant: further analysis for the French compassionate use program	Tipo de publicação
Dreano et al., 2023	Therotyping cystic fibrosis patients to guide elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription	Dados repetidos
Fainardi et al, 2023	Structural changes in lung morphology detected by MRI after modulating therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adolescent and adult patients with cystic fibrosis	População
FitzMaurice et al, 2022	Measuring the effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy on the respiratory pump in people with CF using dynamic chest radiography	População
Francalanci et al, 2023	Nutritional Status and Circulating Levels of Fat-Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis Patients: A Cohort Study and Evaluation of the Effect of CFTR Modulators	População
Giallongo et al, 2023	Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cardiorespiratory Polygraphy Parameters and Respiratory Muscle Strength in Cystic Fibrosis Patients with Severe Lung Disease	População
Gj et al, 2025	Real-world impact of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor treatment in young people with Cystic Fibrosis: A longitudinal study	População
Gonçalves Martynychen Canan et al, 2024	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Effectiveness in N1303K Variant in Adult People with Cystic Fibrosis	Tipo de publicação
Gramegna et al, 2020	From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis	População
Gramegna et al, 2023	Heterogeneity of weight gain after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis	População
Granados et al, 2023	The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on body composition in a small cohort of youth with cystic fibrosis	População
Graziano et al, 2024	Longitudinal Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Multidimensional Assessment of Neuropsychological Side Effects and Physical and Mental Health Desfechos in Adolescents and Adults	População
Gushue et al, 2023	Impact of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor on lung disease in cystic fibrosis	População
Handman et al., 2024	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Modulators in Children and Adolescents with Different CF Genotypes - Systematic Review and Meta-Analysis	População
Hevilla et al, 2024	Impact of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy on Body Composition, Dietary Intake, Biomarkers, and Quality of Life in People with Cystic Fibrosis: A Prospective Observational Study	População
Hrvoic et al, 2024	Assessment of Physical Condition in Cystic Fibrosis Patients during 12-month Treatment with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators	População
Kondratyeva et al, 2023	Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up)	Idioma

Autor, ano	Título	Razão pela exclusão
Kondratyeva et al, 2024	Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up	População
Kuek et al, 2023	Real world Desfechos of CFTR modulator therapy in Australian adults and children	População
López Cárdenes et al, 2024	Effects on growth, weight and body composition after CFTR modulators in children with cystic fibrosis	População
Lopes et al, 2023	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor-real-world clinical effectiveness and safety. A single-center Portuguese study	População
Macconi et al, 2022	Early Effects of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy on Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease	População
Manciulli et al, 2023	Prevalence of adverse events in cystic fibrosis patients treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Experience of the regional referral center in Tuscany, Italy	Tipo de publicação
McCoy et al, 2023	Clinical change 2 years from start of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in severe cystic fibrosis	População
Meltzer et al, 2024	Characterization of sleep in emerging adults with cystic fibrosis on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	População
Melyanovskaya et al, 2024	Contribution of the intestinal current measurement method fibrosis to assess the efficacy of CFTR modulators in cystic fibrosis	Idioma
Miller et al, 2022	The Rapid Reduction of Infection-Related Visits and Antibiotic Use Among People with Cystic Fibrosis After Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor	População
Nct	Evaluation of Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis Subjects Without an F508del Variant	Duplicata
NI et al, 2022	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/IVA-responsive CFTR Variant	Sem resultados
Papadakis et al, 2024	Heterogeneity in Reported Side Effects Following Initiation of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: Experiences at a Quaternary CF Care Center	População
Patel et al, 2024	Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lipid and fat-soluble vitamin levels and association with body mass index	População
Pavlinova et al, 2024	Experience of the Center for Cystic Fibrosis in the Omsk Region	Idioma
Perez et al, 2021	94 Assessing symptom burden and quality of life in patients with cystic fibrosis in the era of highly effective modulator therapy	Tipo de publicação
Petersen et al., 2022	Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis	População
Pham et al., 2024	Mental health, sleep, and respiratory health after initiating elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in children with cystic fibrosis	População
Philipsen et al., 2024	Changes in exercise capacity in people with Cystic Fibrosis after one year of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor treatment - A Danish prospective cohort	População
Piehler et al., 2024	Depression Symptoms in Patients with Cystic Fibrosis Fluctuate at Baseline and Improve with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy	Tipo de publicação
Pudukodu et al., 2024	Analysis of Depression and Anxiety Scores Following Initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Adults with Cystic Fibrosis	População

Autor, ano	Título	Razão pela exclusão
Pyaterkina et al., 2024	Regional experience in monitoring children with cystic fibrosis on targeted therapy in the Republic of Tatarstan	Idioma
Sadras et al., 2023	Clinical and functional efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying the N1303K variant	Desenho do estudo
Salomão et al., 2023	A real-life study of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in people with cystic fibrosis in Brazil	Tipo de publicação
Salvatore et al., 2022	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for CFTR variants giving rise to diagnostic uncertainty: Personalized medicine or over-medicalization?	Tipo de publicação
Schütz et al., 2023	Spirometric and anthropometric improvements in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor depending on age and lung disease severity	População
Sheikh et al., 2023	Impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on bacterial colonization and inflammatory responses in cystic fibrosis	População
Solomon et al., 2023	Interim results of an open-label trial to evaluate elexacaftor-tezacaftor/ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and an N1303K variant who are not eligible for modulator treatment	Tipo de publicação
Streibel et al., 2023	Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis - a comprehensive assessment using lung clearance index, spirometry, and functional and structural lung MRI	População
Stylemans et al., 2022	Peripheral lung effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adult cystic fibrosis	População
Sütering et al., 2024	Successful Therapy over 12 Months of People with Cystic Fibrosis with Rare Non-phe508del Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Variants with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)	Desenho do estudo
Szabo et al., 2024	Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on respiratory colonization in an adult cystic fibrosis clinic	População
Taelman et al., 2023	Effect of 18 months elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body mass index and glycemic control in adults with cystic fibrosis	População
Thimmesch et al., 2024	[Sweat test evolution in cystic fibrosis patients treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor]	Idioma
Thomassen et al., 2022	6-month approval of Kaftrio® in Germany – First experiences from "real life" of people with CF	Idioma
Tunney & Wark, 2023	Long-term therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) in cystic fibrosis: improved clinical Desfechos but infection and inflammation persist	Tipo de publicação
Urquhart et al., 2024	Lung clearance index (LCI <sub>2.5</sub> ) changes after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children with cystic fibrosis aged between 6 and 11 years: The "real-world" differs from trial data	População
Wang et al., 2022	Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients with Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	População
Westhölter et al., 2024	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor influences body composition in adults with cystic fibrosis: a fully automated CT-based analysis	População
Wollsching-Strobel et al., 2024	Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy on body plethysmography in adults with cystic fibrosis: Beyond VEF1	População
Zhang et al., 2022	Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis	População

Autor, ano	Título	Razão pela exclusão
Zhang et al., 2023	Cystic fibrosis macrophage function and clinical Desfechos after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	População

CF: Cystic fibrosis, ppVEF1: percent predicted forced expiratory volume in one second, CFQ-R RD: Cystic fibrosis questionnaire revised, BMI: body mass index, AE: Adverse event, CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, USA: United States.

## APÊNDICE IV

**Tabela 74.** Parâmetros utilizados para a análise de sensibilidade determinística na análise de custo-efetividade

Variáveis	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Alteração aguda no ppVEF1 - TRI-R - IVA - Idade 6-11	9,3	5	13,6
Alteração aguda no ppVEF1 - TRI-R - IVA - Idade 12+	9,3	5	13,6
Alteração aguda no ppVEF1 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	9,2	7,2	11,3
Alteração aguda no ppVEF1 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	9,2	7,2	11,3
Alteração aguda no escore-z peso para idade - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,35	0,2	0,49
Alteração aguda no escore-z peso para idade - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,35	0,2	0,49
Alteração aguda no escore-z peso para idade - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,11	0,05	0,18
Alteração aguda no escore-z peso para idade - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,11	0,05	0,18
Redução no declínio do ppVEF1 - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,471	0,315100834	0,701045432
Redução no declínio do ppVEF1 - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,471	0,315100834	0,701045432
Redução no declínio do ppVEF1 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9	0,85	0,95
Redução no declínio do ppVEF1 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9	0,85	0,95
Razão de taxa de exacerbação pulmonar aguda - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,88	0,341150722	2,269964419
Razão de taxa de exacerbação pulmonar aguda - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,88	0,341150722	2,269964419
Razão de taxa de exacerbação pulmonar aguda - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,28	0,092166292	0,850636366
Razão de taxa de exacerbação pulmonar aguda - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,28	0,092166292	0,850636366
Razão de taxa de exacerbação pulmonar a longo prazo - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,88	0,341150722	2,269964419
Razão de taxa de exacerbação pulmonar a longo prazo - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,88	0,341150722	2,269964419
Razão de taxa de exacerbação pulmonar a longo prazo - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,28	0,092166292	0,850636366
Razão de taxa de exacerbação pulmonar a longo prazo - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,28	0,092166292	0,850636366
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade Grupo 1	-1,12	-0,896	-1,344
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade Grupo 2	-2,39	-1,912	-2,868
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade Grupo 3	-2,34	-1,872	-2,808
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade Grupo 4	-1,92	-2,04	-1,81
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade Grupo 5	-1,45	-1,62	-1,27
Equação PEx - Parâmetro a - Idade Grupo 1	8,5938	6,87504	10,31256
Equação PEx - Parâmetro a - Idade Grupo 2	3,7885	3,0308	4,5462

Variáveis	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Desconto agudo - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,054	0,0432	0,0648
Desconto agudo - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,054	0,0432	0,0648
Pós-desconto agudo - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,014	0,0112	0,0168
Pós-desconto agudo - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,014	0,0112	0,0168
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 ECR - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,964	0,8	1
Adesão no ECR - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,964	0,8	1
Adesão no ECR - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,983	0,8	1
Adesão no ECR - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,983	0,8	1
Adesão Pós ECR - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,8	0,6	1
Adesão pós ECR - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,8	0,6	1
Adesão pós ECR - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,8	0,6	1
Adesão pós ECR - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,8	0,6	1
Custo de monitoramento - Ano 1 - IVA	44,12	35,296	52,944
Custo de monitoramento - Ano 1 - ELX/TEZ/IVA	68,24	54,592	81,888
Custo de monitoramento - Ano 2+ - IVA	12,01	9,608	14,412
Custo de monitoramento - Ano 2+ - ELX/TEZ/IVA	16,03	12,824	19,236
Custo médico - Internação - Doença leve - MCS	1407,390081	1125,912065	1688,868097
Custo médico - Internação - Doença moderada - MCS	1563,766757	1251,013405	1876,520108
Custo médico - Internação - Doença severa - MCS	1720,143432	1376,114746	2064,172119
Custo médico - Ambulatorial - Doença leve - MCS	632,454	505,9632	758,9448
Custo médico - Ambulatorial - Doença moderada - MCS	702,7266667	562,1813333	843,272
Custo médico - Ambulatorial - Doença severa - MCS	772,9993333	618,3994667	927,5992
Custo médico - Farm - Doença leve - MCS	5488,550131	4390,840105	6586,260157
Custo médico - Farm - Doença moderada - MCS	6098,389034	4878,711228	7318,066841
Custo médico - Farm - Doença severa - MCS	6708,227938	5366,58235	8049,873525
Custo médico - Outros - Doença leve - MCS	0	0	0
Custo médico - Outros - Doença moderada - MCS	0	0	0
Custo médico - Outros - Doença severa - MCS	0	0	0
Custo médico - Internação - Doença leve - CFTRm	267,4041154	213,9232923	320,8849385
Custo médico - Internação - Doença moderada - CFTRm	297,1156838	237,692547	356,5388205
Custo médico - Internação - Doença severa - CFTRm	326,8272522	261,4618017	392,1927026
Custo médico - Ambulatorial - Doença leve - CFTRm	632,454	505,9632	758,9448
Custo médico - Ambulatorial - Doença moderada - CFTRm	702,7266667	562,1813333	843,272
Custo médico - Ambulatorial - Doença severa - CFTRm	772,9993333	618,3994667	927,5992
Custo médico - Farm - Doença leve - CFTRm	5175,250722	4140,200578	6210,300867
Custo médico - Farm - Doença moderada - CFTRm	5750,278581	4600,222864	6900,334297
Custo médico - Farm - Doença severa - CFTRm	6325,306439	5060,245151	7590,367726

Variáveis	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Custo médico - Outros - Doença leve - CFTRm	0	0	0
Custo médico - Outros - Doença moderada - CFTRm	0	0	0
Custo médico - Outros - Doença severa - CFTRm	0	0	0
Custo médico - PEx - Doença leve - MCS	2170,020101	1736,016081	2604,024121
Custo médico - PEx - Doença moderada - MCS	2411,133446	1928,906757	2893,360135
Custo médico - PEx - Doença severa - MCS	2652,24679	2121,797432	3182,696148
Custo médico - PEx - Doença leve - CFTRm	2170,020101	1736,016081	2604,024121
Custo médico - PEx - Doença moderada - CFTRm	2411,133446	1928,906757	2893,360135
Custo médico - PEx - Doença severa - CFTRm	2652,24679	2121,797432	3182,696148
Custo de evento adverso - Cefaléia	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 - Diarréia	324,9	259,92	389,88
Custo de evento adverso - Rash cutâneo	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 - Rinorreia	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	68552,528	102828,792
Custo pós-transplante - Ano 1	24335,35	19468,28	29202,42
Custo pós-transplante - Ano 2	19475,99	15580,792	23371,188
Custo pós-transplante - Ano 3	19475,99	15580,792	23371,188
Custo pós-transplante - Ano 4-9	19475,99	15580,792	23371,188
Custo pós-transplante - Ano 10+	19475,99	15580,792	23371,188
Desutilidade por exacerbação pulmonar	-0,07	-0,1092	-0,0308
Duração da exacerbação pulmonar (dias)	30	24	36
Incremento de utilidade específico do tratamento - ELX/TEZ/IVA	0,085	0,068	0,112
Incremento de utilidade para cuidadores - ELX/TEZ/IVA	0,0343	0,00929086	0,05930914
Utilidade - Pós transplante - Ano 1	0,81	0,731601441	0,888398559
Utilidade - Pós transplante - Ano 2	0,81	0,731601441	0,888398559
Utilidade - Pós transplante - Ano 3	0,81	0,731601441	0,888398559
Utilidade - Pós transplante - Ano 4+	0,81	0,731601441	0,888398559
Taxa de desconto - Custo	0,05	0	0,05
Taxa de desconto - Desfechos em saúde	0,05	0	0,05

Variáveis	Caso base	Limite inferior	Limite superior
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	0,001396176	0,020603824
Coeficiente Liou CPH - ppVEF1	-0,042	-0,04689991	-0,03710009
Coeficiente Liou CPH - Sexo	0,15	0,004962665	0,295037335
Coeficiente Liou CPH – Escore-z peso por idade	-0,28	-0,360358523	-0,199641477
Coeficiente Liou CPH – Suficiência pancreática	-0,14	-0,590791716	0,310791716
Coeficiente Liou CPH - Diabetes mellitus	0,44	0,24792353	0,63207647
Coeficiente Liou CPH - S. aureus	-0,25	-0,426396759	-0,073603241
Coeficiente Liou CPH - B. cepacia	1,41	1,037606843	1,782393157
Coeficiente Liou CPH - PEx anual prévia	0,35	0,302960864	0,397039136
Coeficiente Liou CPH - PEx × B. cepacia	-0,28	-0,397597839	-0,162402161

**Tabela 75.** Parâmetros usados na análise de sensibilidade probabilística na análise de custo-efetividade

Variáveis	Caso base
Alteração aguda no ppVEF1 - TRI-R - IVA - idade 6-11	9,3
Alteração aguda no ppVEF1 - TRI-R - IVA - idade 12+	9,3
Alteração aguda no ppVEF1 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - idade 6-11	9,2
Alteração aguda no ppVEF1 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - idade 12+	9,2
Alteração aguda no escore-z peso para idade - TRI-R - IVA - idade 6-11	0,35
Alteração aguda no escore-z peso para idade - TRI-R - IVA - idade 12+	0,35
Alteração aguda no escore-z peso para idade - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - idade 6-11	0,11
Alteração aguda no escore-z peso para idade - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - idade 12+	0,11
Redução no declínio do ppVEF1 - TRI-R - IVA - idade 6-11	0,471
Redução no declínio do ppVEF1 - TRI-R - IVA - idade 12+	0,471
Redução no declínio do ppVEF1 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,9
Redução no declínio do ppVEF1 - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,9
Razão de taxa de exacerbação pulmonar aguda - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,88
Razão de taxa de exacerbação pulmonar aguda - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,88
Razão de taxa de exacerbação pulmonar aguda - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,28

Variáveis	Caso base
Razão de taxa de exacerbação pulmonar aguda - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,28
Razão de taxa de exacerbação pulmonar a longo prazo - TRI-R - IVA - Idade 6-11	0,88
Razão de taxa de exacerbação pulmonar a longo prazo - TRI-R - IVA - Idade 12+	0,88
Razão de taxa de exacerbação pulmonar a longo prazo - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,28
Razão de taxa de exacerbação pulmonar a longo prazo - TRI-R - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,28
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade grupo 1	-1,12
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade grupo 2	-2,39
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade grupo 3	-2,34
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade grupo 4	-1,92
Declínio do ppVEF1 - TRI-R - Idade grupo 5	-1,45
Equação PEx - Parâmetro a - Idade grupo 1	8,5938
Equação PEx - Parâmetro a - Idade grupo 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	44,12
Custo de monitoramento - Ano 1 - ELX/TEZ/IVA	68,24
Custo de monitoramento - Ano 2+ - IVA	12,01
Custo de monitoramento - Ano 2+ - ELX/TEZ/IVA	16,03
Custo médico - Internação - doença leve - MCS	1407,390081
Custo médico - Internação - doença moderada - MCS	1563,766757
Custo médico - Internação - doença severa - MCS	1720,143432
Custo médico - Ambulatorial - doença leve - MCS	632,454
Custo médico - Ambulatorial - doença moderada - MCS	702,7266667
Custo médico - Ambulatorial - doença severa - MCS	772,9993333
Custo médico - Farm - doença leve - MCS	5488,550131
Custo médico - Farm - doença moderada - MCS	6098,389034
Custo médico - Farm - doença severa - MCS	6708,227938
Custo médico - Outros - doença leve - MCS	0
Custo médico - Outros - doença moderada - MCS	0
Custo médico - Outros - doença severa - MCS	0
Custo médico - Internação - doença leve - CFTRm	267,4041154
Custo médico - Internação - doença moderada - CFTRm	297,1156838
Custo médico - Internação - doença severa - CFTRm	326,8272522
Custo médico - Ambulatorial - doença leve - CFTRm	632,454
Custo médico - Ambulatorial - doença moderada - CFTRm	702,7266667
Custo médico - Ambulatorial - doença severa - CFTRm	772,9993333
Custo médico - Farm - doença leve - CFTRm	5175,250722
Custo médico - Farm - doença moderada - CFTRm	5750,278581
Custo médico - Farm - doença severa - CFTRm	6325,306439
Custo médico - Outros - doença leve - CFTRm	0
Custo médico - Outros - doença moderada - CFTRm	0
Custo médico - Outros - doença severa - CFTRm	0

Variáveis	Caso base
Custo médico - PEx - doença leve - MCS	2170,020101
Custo médico - PEx - doença moderada - MCS	2411,133446
Custo médico - PEx - doença severa - MCS	2652,24679
Custo médico - PEx - doença leve - CFTRm	2170,020101
Custo médico - PEx - doença moderada - CFTRm	2411,133446
Custo médico - PEx - doença severa - CFTRm	2652,24679
Custo de evento adverso - Cefaléia	10
Custo de evento adverso - Infecção do trato respiratório superior	152,97
Custo de evento adverso - Dor abdominal	10
Custo de evento adverso - Diarréia	324,9
Custo de evento adverso - Rash cutâneo	10
Custo de evento adverso - Aumento da alanina aminotransferase	139,42
Custo de evento adverso - Congestão nasal	10
Custo de evento adverso - Blood creatine phosphokinase increased	139,42
Custo de evento adverso - Aumento de aspartato aminotransferase	139,42
Custo de evento adverso - Rinorreia	10
Custo de evento adverso - Rinite	10
Custo de evento adverso - Influenza	582,42
Custo de evento adverso - Sinusite	152,97
Custo de evento adverso - Aumento da bilirrubina sanguínea	139,42
Custo do transplante	85690,66
Custo pós-transplante - Ano 1	24335,35
Custo pós-transplante - Ano 2	19475,99
Custo pós-transplante - Ano 3	19475,99
Custo pós-transplante - Ano 4-9	19475,99
Custo pós-transplante - Ano 10+	19475,99
Estrato de utilidade - doença leve	0,709023256
Estrato de utilidade - doença moderada	0,670697674
Estrato de utilidade - doença severa	0,517395349
Desutilidade por exacerbação pulmonar	-0,07
Duração da exacerbação pulmonar (dias)	30
Incremento de utilidade específico do tratamento - ELX/TEZ/IVA	0,085
Incremento de utilidade para cuidadores - ELX/TEZ/IVA	0,0343
Utilidade - Pós transplante - Ano 1	0,81
Utilidade - Pós transplante - Ano 2	0,81
Utilidade - Pós transplante - Ano 3	0,81
Utilidade - Pós transplante - Ano 4+	0,81
Prevalência de diabetes - Idade grupo 1	0,0404
Prevalência de diabetes - Idade grupo 2	0,0404
Prevalência de diabetes - Idade grupo 3	0,0404
Prevalência de diabetes - Idade grupo 4	0,0404
Prevalência de diabetes - Idade grupo 5	0,0404
Incidência de diabetes - masculino - Idade grupo 1	0,008
Incidência de diabetes - masculino - Idade grupo 2	0,039

<b>Variáveis</b>	<b>Caso base</b>
Incidência de diabetes - masculino - Idade grupo 3	0,049
Incidência de diabetes - masculino - Idade grupo 4	0,065
Incidência de diabetes - masculino - Idade grupo 5	0,051
Incidência de diabetes - feminino - Idade grupo 1	0,016
Incidência de diabetes - feminino - Idade grupo 2	0,06
Incidência de diabetes - feminino - Idade grupo 3	0,071
Incidência de diabetes - feminino - Idade grupo 4	0,072
Incidência de diabetes - feminino - Idade grupo 5	0,029

## ANEXO I

**Tabela 76.** Variantes genéticas responsiva a ELX/TEZ/IVA segundo a Anvisa

Variantes responsivas a ELX/TEZ/IVA			
1341G→A	D1152H	F575Y	H199Y
1507_1515del9	D1270N	F587I	H620P
1898+3A→G	D1445N	G1047R	H620Q
2183A→G	D192G	G1061R	H939R
2752-26A→G	D443Y	G1069R	H939R;H949L
2789+2insA	D443Y;G576A;R668C	G1123R	I1027T
2789+5G→A	D565G	G1244E	I105N
296+28A→G	D579G	G1247R	I1139V
3041-15T→G	D614G	G1249R	I125T
3141del9	D836Y	G126D	I1269N
3272-26A→G	D924N	G1349D	I1366N
3600G→A	D979V	G178E	I148N
3849+10kbC→T	D993Y	G178R	I148T
3849+40A→G	E116K	G194R	I175V
3849+4A→G	E116Q	G194V	I331N
3850-3T→G	E193K	G27E	I336K
4005+2T→C	E292K	G27R	I502T
546insCTA	E403D	G314E	I506L
5Q;TG12	E474K	G424S	I556V
5Q;TG13	E56K	G463V	I601F
621+3A→G	E588V	G480C	I618T
711+3A→G	E60K	G480S	I807M
A1006E	E822K	G551A	I980K
A1067P	E831X	G551D	K1060T
A1067T	E92K	G551S	K162E
A107G	F1016S	G576A	K464E
A120T	F1052V	G576A;R668C	L1011S
A234D	F1074L	G622D	L1077P
A309D	F1099L	G628R	L1324P
A349V	F1107L	G85E	L1335P
A455E	F191V	G970D	L137P
A46D	F200I	G970S	L1480P
A554E	F311del	H1054D	L15P
A62P	F311L	H1085P	L165S
C491R	F508C	H1085R	L206W
D110E	F508C;S1251N	H1375P	L320V
D110H	F508del	H139R	L333F

ELX/TEZ/IVA RESPONSIVE VARIANTS			
L333H	R1066H	S1045Y	V754M
L346P	R1070Q	S108F	W1098C
L441P	R1070W	S1118F	W1282R
L453S	R1162L	S1159F	W361R
L619S	R117C;G576A;R668C	S1159P	Y1014C
L967S	R117C	S1235R	Y1032C
L997F	R117G	S1251N	Y109N
M1101K	R117H	S1255P	Y161D
M1137V	R117L	S13F	Y161S
M150K	R117P	S341P	Y301C
M152V	R1283M	S364P	Y563N
M265R	R1283S	S492F	
M952I	R170H	S549I	
M952T	R258G	S549N	
N1088D	R297Q	S549R	
N1303I	R31C	S589N	
N1303K	R31L	S737F	
N186K	R334L	S912L	
N187K	R334Q	S945L	
N418S	R347H	S977F	
P140S	R347L	T1036N	
P205S	R347P	T1053I	
P499A	R352Q	T1086I	
P574H	R352W	T1246I	
P5L	R516S	T1299I	
P67L	R553Q	T338I†	
P750L	R555G	T351I	
Q1291R	R668C	V1153E	
Q1313K	R709Q	V1240G	
Q237E	R74Q	V1293G	
Q237H	R74W	V201M	
Q359R	R74W;D1270N	V232D	
Q372H	R74W;V201M	V392G	
Q493R	R74W;V201M;D1270N	V456A	
Q552P	R751L	V456F	
Q98R	R792G	V562I	
R1048G	R933G	V603F	

Fonte: Trikafta® (ELX/TEZ/IVA) Bula (108).

## ANEXO II

**Tabela 77.** Resposta clínica ao ELX/TEZ/IVA em pacientes com a variante D1152H (estudos incluídos na revisão sistemática de Lupas et al., 2024) **(192)**

Estudo	Variante primária	Alteração absoluta no ppVEF1	Alteração absoluta na concentração de cloreto no suor (mmol/L)	Modulador de CFTR utilizado antes de ELX/TEZ/IVA	Outro modulador utilizado	Homozigoto para a variante primária	Variante de outro alelo	Outro alelo responsivo a ELX/TEZ/IVA (Anvisa)	Outro alelo responsivo a ELX/TEZ/IVA (dados do estudo)
Livnat et al. (164)	D1152H	1	NI	Sim	TEZ/VAT	Sim	D1152H	N/A	N/A
Livnat et al. (164)	D1152H	-4	NI	Sim	TEZ/VAT	Não	G542X	Não	Não
Livnat et al. (164)	D1152H	3	NI	Sim	VAT	Não	W1282X	Não	Não
Livnat et al. (164)	D1152H	-1	NI	Sim	TEZ/VAT	Não	5T	Não	Não
Livnat et al. (164)	D1152H	-21	NR	Sim	TEZ/VAT	Não	W1282X	Não	Não
Livnat et al. (164)	D1152H	-5	NI	Sim	TEZ/VAT	Sim	D1152H	N/A	N/A
Burgel et al. (128)	D1152H	6	-8	Não	N/A	Não	W1282X	Não	Não
Burgel et al. (128)	D1152H	1	-7	Sim	VAT	Não	W1282X	Não	Não

NA: não se aplica; NI: não informado; ppVEF1: percentual do volume expiratório forçado previsto em 1 segundo; TEZ/IVA: tezacaftor/ivacaftor; IVA: ivacaftor.

Fonte: Adapted from Lupas et al., 2024 (192).

## ANEXO III

**Tabela 78.** Características dos 84 indivíduos com fibrose cística e doença pulmonar avançada no início do tratamento com ELX/TEZ/IVA incluídos no estudo de Burgel et al. (2023) (128)

Características	Pessoas com FC (n = 84)
Feminino/Masculino, n (%)	37/47
Idade (anos), mediana (IIQ)	30 (21-40)
<18 anos	16 (19)
≥18 anos	68 (81)
Variantes <i>CFTR</i> , n (%)	
Pelo menos uma variante aprovada pela FDA*	23 (27)
Nenhuma variante aprovada pela FDA*	61 (73)
Insuficiência pancreática, n (%)	67 (80)
Concentração de cloreto no suor (mmol/L), mediana (IIQ)	97 (79 a105)
VEF1 (L), mediana (IIQ)	1,01 (0,85 a1,23)
ppVEF1, mediana (IIQ)	32 (26 a 39)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), mediana (IIQ)	19,3 (16,8 a 22,2)
Diabetes mellitus, n (%)	27 (32)
Cirrose hepática, n (%)	1 (1)
Antibiótico IV nos últimos 12 meses (dias), median (IIQ)	28 (16-54)
Medicamentos para manutenção pulmonar, n (%)	
Azitromicina	57 (68)

Características	Pessoas com FC (n = 84)
Antibióticos inalatórios	52 (62)
Inalação de alfadornase	44 (52)
Inalação de solução salina hipertônica	15 (18)
Ivacaftor no início, n (%)	9 (11)
Oxigêniooterapia de longo prazo, n (%)	
Não	49 (58)
<8 h/dia	13 (16)
≥8 h/dia	22 (26)
Ventilação não invasiva, n (%)	
Não	63 (75)
<8 h/dia	15 (18)
≥8 h/dia	6 (7)
Alimentação por sonda enteral, n (%)	10 (12)
Na lista de espera para transplante pulmonar, n (%)	3 (4)
Elegível para inclusão na lista de espera para transplante pulmonar nos próximos 3 meses, n (%)	19 (23)

FDA: *Food and Drug Administration*; IMC: índice de massa corporal; IIQ: intervalo interquartil; IV: intravenoso; ppVEF1: percentual do volume expiratório forçado previsto em 1 segundo.

\* No momento do estudo. Atualmente, todas as 271 variantes não-F508del aprovadas pela FDA também estão aprovadas pela Anvisa (108,308).

Fonte: Adapted from Burgel et al. (2023) (128)