

Brasília, DF | Maio de 2026

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

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

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Henry Dan Kiyomoto - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -
CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aramís Tupinã Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Adriana Prates - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Relatório de patente

MunIQUE Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Revisão

Ágatha da Silva Ferreira - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: (i) Medicamentos, (ii) Produtos e Procedimentos e (iii) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos

e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, à alteração ou à exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e às demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias corridos, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do(a) Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição da tecnologia	22
Quadro 2. Preço proposto da tecnologia avaliadas e o preço CMED.....	23
Quadro 3. PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	25
Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos de interesse.....	40
Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-utilidade do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com fibrose cística com idade ≥ 6 anos com pelo menos uma variante não-F508del responsiva. ...	41
Quadro 6. Características da análise de impacto orçamentário	68
Quadro 7. Recomendações das agências de ATS.	79

FIGURAS

Figura 1. Cascata fisiopatológica da FC no pulmão	16
Figura 2. Distribuição dos indivíduos com fibrose cística no Brasil por faixa etária (n=4.261).	17
Figura 3. Triagem neonatal e diagnóstico da fibrose cística.....	18
Figura 4. Mecanismo de ação dos moduladores da CFTR.	20
Figura 5. Visão geral do protocolo para testar variantes individuais do CFTR quanto à responsividade aos moduladores da CFTR.	21
Figura 6. Fluxograma da seleção de estudos do demandante revisado pela Conitec.	27
Figura 7. Resultados da função pulmonar (ppVEF1).....	29
Figura 8. Resultados da função da proteína CFTR (Cloreto de suor).....	30
Figura 9. Fluxo do ensaio clínico NCT03506061	32
Figura 10. 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.	37
Figura 11. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado utilizando a ferramenta Rob 2.0.....	38
Figura 12. Esquema do modelo de microsimulação.	43
Figura 13. Projeções de sobrevida do caso base, assumindo distribuição de Gompertz – baseada na população do REBRAFC.....	44
Figura 14. Curvas de sobrevida modeladas por tratamento	64
Figura 15. Anos de vida residuais distribuídos por categorias de ppVEF1 para todos os tratamentos.	65

Figura 16. Gráfico de tornado da análise de sens. determinística para ELX/TEZ/IVA vs MCS (população ponderada).....	66
Figura 17. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA versus MCS – população ponderada.....	67
Figura 18. Número de pacientes com registro de retirada do Trikafta® no SUS, por mês de competência (mai/2024 a abr/2025).....	74
Figura 19. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método epidemiológico.	78

TABELAS

Tabela 1. Custo de tratamento por paciente da tecnologia.....	24
Tabela 2. Resultados da função pulmonar de acordo com a responsividade ao tratamento, perfil genético e uso de ivacaftor.....	35
Tabela 3. Proporção de pacientes com redução na concentração de cloreto no suor ≥ 20 mmol/L, de acordo com a aprovação da variante pela FDA no momento do estudo	35
Tabela 4. Variáveis preditivas de sobrevida no modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001)(48) e respectivos coeficientes.	45
Tabela 5. Inputs do modelo para o aumento agudo do ppVEF1 em relação ao valor basal durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.	47
Tabela 6. Inputs do modelo para a variação anual dependente da idade no ppVEF1.	48
Tabela 7. Redução de longo prazo na taxa de declínio de ppVEF1 para pacientes com fibrose cística não-F508del em tratamento com Modulador da CFTR.....	48
Tabela 8. Incidência de diabetes relacionada a FC por pessoa-ano.....	50
Tabela 9. Taxa anual de descontinuação no tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA	51
Tabela 10. Taxas anuais de eventos adversos por comparador para pacientes que iniciam tratamento com 6 anos ou mais.	52
Tabela 11. Custo anual de monitorização de moduladores da CFTR.....	53
Tabela 12. Custos anuais de gerenciamento de pacientes com FC de acordo com o grupo de tratamento	55
Tabela 13. Custo de um evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1.....	55
Tabela 14. Custo do transplante pulmonar e do acompanhamento dos transplantados	56

Tabela 15. Custo por evento adverso	56
Tabela 16. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação da utilidade	57
Tabela 17. Resultados por genótipo para ELX/TEZ/IVA vs. MCS.....	65
Tabela 18. Razão de custo-efetividade incremental, com cenário base e alternativos	66
Tabela 19. Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS - população ponderada	66
Tabela 20. Pacientes com pelo menos uma variante não-F508del responsiva no REBRAFC.....	69
Tabela 21. Cálculo do fator de ajuste.....	70
Tabela 22. 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.	70
Tabela 23. População total estimada de pacientes responsivos não-F508del com 6 anos ou mais (sem aplicação de market share) de acordo com a estimativa epidemiológica.	71
Tabela 24. Uso de recursos em saúde considerados na análise de impacto orçamentário	72
Tabela 25. Cenário 1 de market share com introdução de ELX/TEZ/IVA.....	73
Tabela 26. Cenário 2 de market share com ELX/TEZ/IVA.....	73
Tabela 27. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método de demanda aferida.....	75
Tabela 28. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método epidemiológico.....	75
Tabela 29. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA).....	76
Tabela 30. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA).....	76
Tabela 31. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA).....	76
Tabela 32. 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 epidemiológico	76
Tabela 33. 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	77

Tabela 34. 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%.	77
Tabela 35. Medicamentos para crianças entre 2 e 5 anos de idade, com FC, com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR.....	80

Relatório preliminar

SUMÁRIO

SUMÁRIO	9
1.APRESENTAÇÃO	11
2.CONFLITOS DE INTERESSE	11
3.RESUMO EXECUTIVO	12
4.CONTEXTO 14	
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2 Diagnóstico	17
4.3 Tratamento recomendado	19
4.4 Histórico de avaliação pela Conitec	22
5.FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	22
5.1 Preço proposto para a tecnologia	23
6.EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	25
6.1 Pergunta de pesquisa	25
6.2 Busca de evidências	25
6.3 Seleção dos estudos	26
6.4 Caracterização dos estudos selecionados	28
7.AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	38
8.AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	39
9.EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	41
9.1AVALIAÇÃO ECONÔMICA	41
9.1.1 População	42
9.1.2 Perspectiva	42
9.1.3 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto	42
9.1.4 Método de modelagem	42
9.1.5 Desfechos de saúde	47
9.1.6 Parâmetros de custos	53
9.1.7 Parâmetros de utilidades e pressupostos assumidos	57

9.1.8	Análise de sensibilidade	60
9.1.9	Análise de dados.....	64
9.1.10	RESULTADOS.....	65
10.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	68
10.1	Perspectiva	69
10.2	Horizonte temporal	69
10.3	População elegível.....	69
10.4	Estimativa de recursos e custo	72
10.5	Custo de tratamento por paciente	72
10.6	Cenários – Difusão da tecnologia e taxa de descontinuação.....	73
10.7	Análise de sensibilidade	74
10.8	RESULTADOS.....	75
11.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	79
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	79
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
14.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	82
15.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL.....	84
16.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	84
17.	REFERÊNCIAS.....	85

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso do 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, demandada pela empresa Vertex Farmacêutica do Brasil. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo DGITS em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA)

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

Demandante: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução: 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). Atualmente não há cura para a doença, e há duas categorias de tratamento, conservador ou adjuvante (melhores cuidados de suporte (MCS)) e os reguladores de CFTR que atuam na causa subjacente da FC.

Histórico de recomendações da Conitec: Em 2023, a Conitec recomendou a incorporação do ELX/TEZ/IVA (Relatório Técnico nº 844) no SUS para pacientes com fibrose cística ≥ 6 anos com pelo menos uma mutação F508del, condicionada ao monitoramento clínico e econômico. O ivacaftor (Relatório Técnico nº 581), avaliado em 2020, foi incorporado para pacientes ≥ 6 anos com mutações de gating, com reavaliação prevista após três anos. Por outro lado, o tezacaftor+ivacaftor (Relatório Técnico nº 728), avaliado em 2022 para pacientes com mutações específicas (incluindo F508del), não foi incorporado. A decisão foi baseada na fragilidade das evidências clínicas e no elevado impacto orçamentário.

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 melhor cuidado de suporte ou ivacaftor?

Evidências clínicas: A busca identificou um ensaio clínico randomizado, um ensaio clínico e dois estudos observacionais de braço único. As evidências mostram que o uso do ELX/TEZ/IVA melhora a função pulmonar, com aumento absoluto médio de até 13% no ppVEF1, 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 e 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. No entanto, a eficácia é baseada em um único ensaio clínico randomizado e os eventos adversos em estudos observacionais de braço único e a certeza da evidência foi considerada baixa.

Avaliação econômica: Foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade com uso de microsimulação na entrada dos dados. O uso de ELX/TEZ/IVA resultou em ganho incremental de 5,4 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) incrementais descontados vs. comparadores. 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), foi oferecido desconto adicional de 1%, resultando em razão de custo-efetividade incremental de R\$ 603.661/AVAQ.

Análise de impacto orçamentário: 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. Considerando os dados obtidos pela Sabeis, o cenário considerado mais representativo para a análise incremental foi o da população estimada pelo método epidemiológico associada ao cenário 2 de difusão. O impacto orçamentário incremental foi próximo de R\$ 50 milhões no primeiro ano e de mais de R\$ 346 milhões no acumulado de 5 anos.

Recomendações internacionais: O Canada (CAD) e a Austrália (PBAC) recomendaram a ampliação da indicação da combinação ELX/TEZ/IVA para pacientes com variantes não-F508del responsivas. O Reino Unido e a Escócia não apresentaram análise para esta população específica.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas duas tecnologias para a população objeto deste relatório: vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor, associação de moduladores CFTR, de uso oral, registrado na FDA e EMA; e SPL84-23, uma terapia genética baseada em mRNA, inalatória, em fase 2 de pesquisa clínica.

Patentes vigentes: Foram identificadas 9 patentes vigentes no Brasil relacionadas à tecnologia Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Entre elas, destacam-se aquelas com escopos mais específicos e diretamente relacionados aos moduladores CFTR, incluindo as patentes BR112012024338 (formulação, vigência prevista até 25/03/2031); BR112014021090 (formulação, vigência prevista até 27/02/2033); BR112017007167 (produto, vigência prevista até 06/10/2035) e BR112019011626 (produto, vigência prevista até 08/12/2037).

Considerações finais: As evidências clínicas da eficácia e segurança do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com variantes não-F508del responsivas, demonstrou melhora da função pulmonar, redução do cloro no suor, melhora na qualidade de vida, menor risco de hospitalização por infecção, mas com a certeza da evidência classificada como baixa, e desta forma o tamanho do efeito estimado pode ser significativamente diferente do apresentado. A análise de custo-utilidade resultou em uma RCEI muito acima do atual limiar de custo-utilidade e seria necessário um desconto significativo do preço da tecnologia, na direção de sustentabilidade do SUS. Para o tratamento estimado de 389 indivíduos no primeiro ano, o impacto orçamentário incremental é próximo de R\$ 50 milhões e de quase R\$ 346 milhões acumulado em 5 anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 21/2026 ficou aberta durante o período de 3/2/2026 a 12/2/2026 e houve uma pessoa inscrita. A participante descreveu a sua experiência com o uso de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para tratamento de fibrose cística, relatando como resultados positivos a melhora da função pulmonar, a redução do volume de secreções, a diminuição dos níveis de sal no suor, o controle de sintomas e a melhora da qualidade de vida. Além disso, reportou a ocorrência de coceira no couro cabeludo e nas axilas como evento adverso associado ao uso da tecnologia em análise. No seu relato, também foram ressaltados aspectos relativos ao diagnóstico tardio da fibrose cística, às complicações decorrentes da progressão da doença e às repercussões do processo de adoecimento para a pessoa com a condição de saúde e para os seus familiares.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Foi entendido que há evidências suficientes de eficácia da tecnologia, embora estas sejam baseadas principalmente em um único ensaio clínico e incluam evidências indiretas para algumas subpopulações, aspecto discutido e contextualizado com especialistas. No entanto, os resultados da avaliação econômica, especialmente em razão do elevado preço da tecnologia, indicam que a ampliação do uso de ELX/TEZ/IVA pode comprometer a sustentabilidade do SUS. Dessa forma, considerou-se necessária a apresentação de novas propostas comerciais para viabilizar sua ampliação no sistema público de saúde.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 29ª Reunião Extraordinária da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), realizada no dia 15 de maio de 2026, deliberaram, por maioria simples, seguir para consulta pública com recomendação desfavorável do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com seis anos de idade ou mais e pelo menos uma variante não-F508del no gene CFTR que seja responsiva ao medicamento. A decisão fundamentou-se principalmente em aspectos econômicos, especialmente na elevada razão de custo-efetividade e no expressivo impacto orçamentário.

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A fibrose cística (FC) constitui doença genética autossômica recessiva, multissistêmica, progressiva e sem perspectiva curativa, resultante de mutações no gene *CFTR* (gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística), com disfunção proteica que compromete o transporte iônico epitelial e produz secreções viscosa de 30 a 60 vezes superior à normalidade (1,2). Tal fisiopatologia determina obstrução exócrina, inflamação crônica, infecção recorrente e dano tecidual irreversível, predominantemente pulmonar e pancreático, evoluindo para insuficiência orgânica dupla, exacerbações frequentes e óbito precoce (3,4).

A perda progressiva da função pulmonar configura principal determinante de morbimortalidade (3). O acúmulo mucoso obstrui vias aéreas, prejudica clearance mucociliar e estabelece ciclo patológico autopropagante de inflamação-infecção-dano estrutural (5–11). A obstrução ductal pancreática acomete pacientes desde o 1º ano de vida, evoluindo para má absorção lipídica/proteica, falha de crescimento e dependência enzimática (12–14).

Atualmente, mais de 2.000 variantes do gene *CFTR* são reconhecidas, sendo mais de 300 identificadas no Brasil (15). Independentemente do tipo de variante, indivíduos com FC estão em risco de perda da função pulmonar, hospitalizações frequentes e transplante pulmonar (3,16). Em relação à variante mais prevalente, F508del, é possível adotar as abreviações de genótipos, F/F (Homozigoto F508del-*CFTR*), F/MF (F508del + função mínima), F/RF (F508del + função residual) e F/gating (F508del + variante gating). 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 (1).

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, muitos deles ocorrendo em menos de cinco pacientes no país (15). Independentemente do perfil genético, pacientes com FC apresentam maior risco de hospitalizações, transplante pulmonar e morte precoce em comparação à população sem a doença (17). Os moduladores da *CFTR* resultam em aumento na atividade de *CFTR* medida pelo transporte de cloreto mediado por *CFTR*. O transporte de cloreto *CFTR* em células foliculares da tireoide (FRT) que expressam *CFTR* mutante é uma forma de medir a resposta a estes moduladores. A resposta do transporte de cloreto da proteína *CFTR* mutante ao IVA/TEZ/ELX foi determinada em estudos de eletrofisiologia da câmara de Ussing usando um painel de linhagens de células FRT transfectadas com mutações individuais de *CFTR*(18).

O limiar de resposta do transporte de cloreto *CFTR* in vitro foi designado como um aumento líquido de pelo menos 10% do normal em relação ao início do estudo, pois é preditivo ou tem expectativa razoável de prever o benefício clínico.

Para mutações individuais, a magnitude da alteração líquida em relação ao início do estudo no transporte de cloreto mediado por CFTR in vitro não está correlacionada com a magnitude da resposta clínica. Os resultados clínicos foram consistentes com os resultados in vitro e indicam que uma única mutação responsiva a IVA/TEZ/ELX é suficiente para resultar em uma resposta clínica significativa (18). As mutações aprovadas pela ANVISA para o uso do ELX/TEZ/IVA estão apresentadas na **Ilustração 1**.

Ilustração 1. Lista de mutações no gene CFTR responsivas com base na resposta clínica e/ou dados in vitro em células FRT, indicando que o IVA/TEZ/ELX aumenta o transporte de cloreto em pelo menos 10% do normal em relação ao início do estudo.

3141del9	E193K	H939R	N1088D	R1070W	A309D	G194R	L15P	R75Q	T1053I
546insCTA	E292K	H939R;H949L	N1303I	R1162L	A349V	G194V	L137P	R117C	T1086I
5T;TG12	E403D	H1054D	N1303K	R1283M	A455E	G314E	L165S	R117C;G576A;R668C	T1246I
5T;TG13	E474K	H1085P	P5L	R1283S	A554E	G424S	L206W	R117G	T1299I
296+28A→G	E588V	H1085R	P67L	S13F	A1006E	G463V	L320V	R117H	V201M
621+3A→G	E822K	H1375P	P140S	S108F	A1067P	G480C	L333F	R117L	V232D
711+3A→G	E831X	I105N	P205S	S341P	A1067T	G480S	L333H	R117P	V392G
1341G→A	F191V	I125T	P499A	S364P	C491R	G551A	L346P	R170H	V456A
1507_1515del9	F200I	I148N	P574H	S492F	D110E	G551D	L441P	R258G	V456F
1898+3A→G	F311del	I148T	P750L	S549I	D110H	G551S	L453S	R297Q	V603F
2183A→G	F311L	I175V	Q98R	S549N	D192G	G576A	L619S	R334L	V562I
2752-26A→G	F508C	I331N	Q237E	S549R	D443Y	G970S	L967S	R334Q	V754M
2789+5G→A	F508C;S1251N*	I336K	Q237H	S589N	D443Y;G576A;R668C*	G576A;R668C*	L997F	R347H	V1153E
2789+2insA	F508del	I502T	Q359R	S737F	D565G	G622D	L1011S	R347L	V1240G
3041-15T→G	F575Y	I506L	Q493R	S912L	D579G	G628R	L1077P	R347P	V1293G
3272-26A→G	F587I	I556V	Q552P	S945L	D614G	G970D	L1324P	R352Q	W361R
3600G→A	F1016S	I601F	Q1291R	S977F	D836Y	G1047R	L1335P	R352W	W1098C
3849+4A→G	F1052V	I618T	Q1313K	S1045Y	D924N	G1061R	L1480P	R516S	W1282R
3849+40A→G	F1074L	I807M	Q372H	S1118F	D979V	G1069R	M150K	R553Q	Y109N
3849+10kbC→T	F1099L	I980K	R31C	S1159F	D993Y	G1123R	M152V	R555G	Y161D
3850-3T→G	F1107L	I1027T	R31L	S1159P	D1445N	G1244E	M265R	R668C	Y161S
4005+2T→C	G27E	I1139V	R74Q	S1251N	D1152H	G1247R	M952I	R709Q	Y301C
A46D	G27R	I1269N	R74W	S1235R	D1270N	G1249R	M952T	R751L	Y563N
A62P	G85E	I1366N	R74W;D1270N*	S1255P	E56K	G1349D	M1101K	R792G	Y1014C
A107G	G126D	K162E	R74W;V201M*	T338I	E60K	H139R	M1137V	R933G	Y1032C
A120T	G178E	K464E	R74W;V201M;D1270N*	T351I	E92K	H199Y	N186K	R1048G	
					E116K	H620P	N187K	R1066H	
					E116Q	H620Q	N418S	R1070Q	

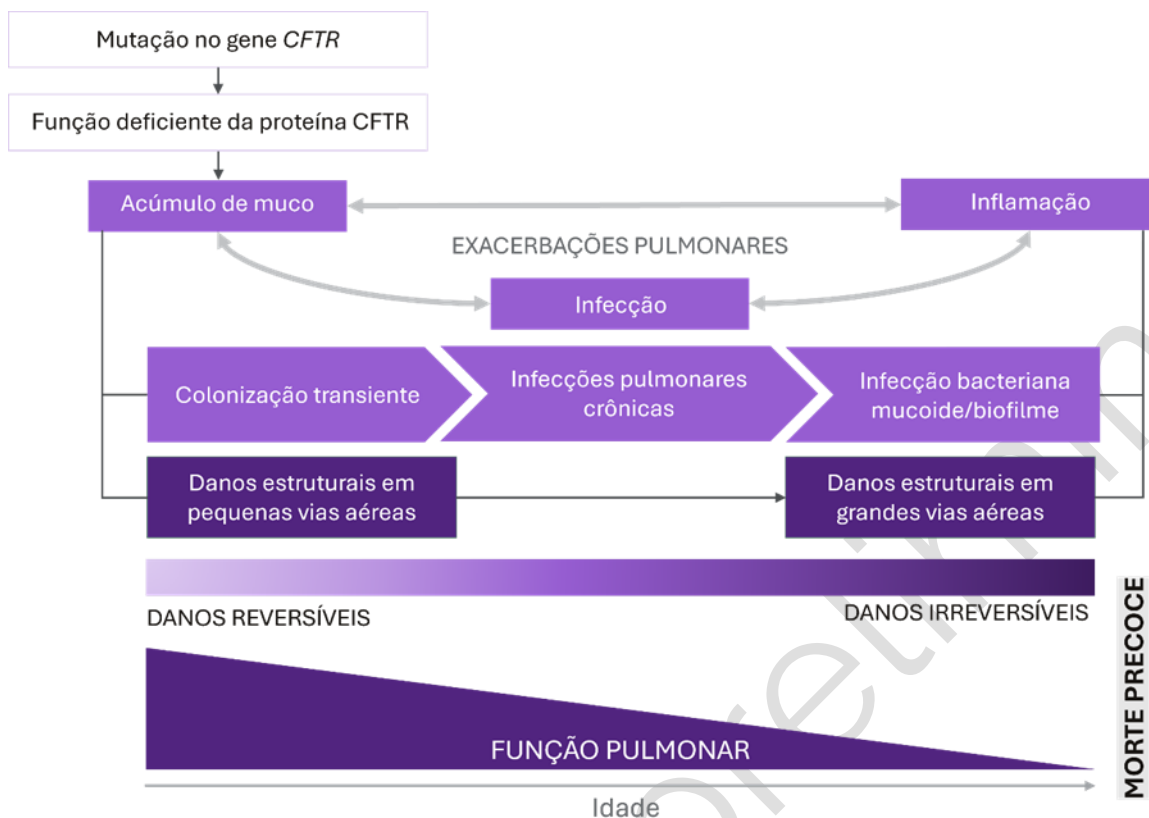
* Mutações complexas/compostas, em que um único alelo do gene CFTR tem várias mutações; elas existem independentemente da presença de mutações no outro alelo.

Fonte: Adaptado de Paranjape e Mogayzel (2018).

A função deficiente da proteína CFTR leva ao transporte inadequado de cloreto e outros íons, como sódio bicarbonato, através das membranas epiteliais. A diminuição da secreção de cloreto aumenta a reabsorção de sódio no espaço celular, o que, por sua vez, aumenta a reabsorção de água. Esse processo resulta em secreções de 30 a 60 vezes mais espessas nos revestimentos epiteliais e secreções mais viscosas nos tecidos exócrinos (2), que leva à obstrução, inflamação e danos estruturais, especialmente nos pulmões e no pâncreas (6,19).

A principal causa de complicações e mortalidade em pacientes com FC é a perda progressiva da função pulmonar. Esse ciclo de “acúmulo de muco–inflamação–infecção” inicialmente causa danos às vias aéreas pequenas, que podem ser reversíveis, mas pode progredir para as grandes vias aéreas e tornar-se irreversível com o tempo, **Figura 1** (8–11).

Figura 1. Cascata fisiopatológica da FC no pulmão.



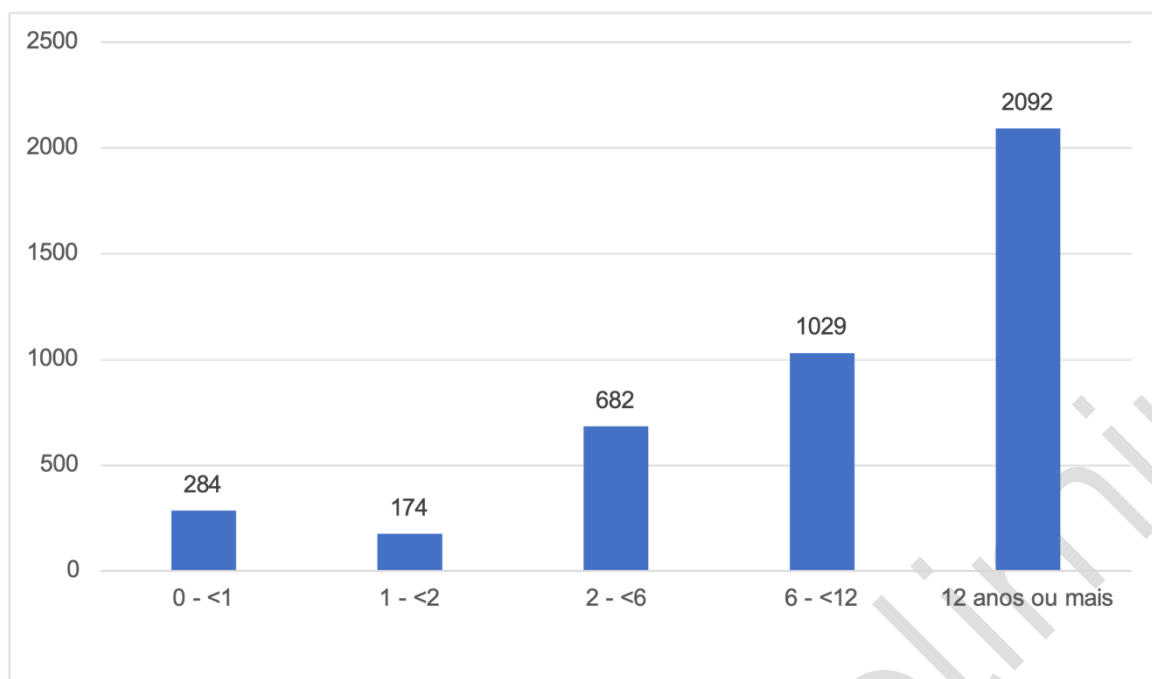
Legenda: FC: fibrose cística; CFTR: gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística. Fonte: Elaborado a partir de Proesmans et al. (2008) (20), Ratjen et al. (2008) (21), Somayaji et al. (2017) (5,8) and Starner et al. (2005) . APUD dossiê do demandante.

Um estudo utilizando os bancos de dados do Departamento de Informática do SUS (DataSUS) identificou um aumento de 8% no número de pessoas com FC no Sistema de Informa es Ambulatoriais entre 2015 e 2019, sendo que aproximadamente 49% dessa popula o era composta por pacientes com menos de 12 anos. Como resultado, o número de internações registradas no Sistema de Informa es Hospitalares aumentou 12% no mesmo período. A maioria das internações (>80%) foi decorrente de manifesta es pulmonares. Mais de 30% das internações ocorreram em pacientes com menos de 6 anos de idade (16).

O estudo prospectivo NEMO está avaliando a qualidade de vida de crianças na primeira infância e seus cuidadores. Todos os domínios tiveram pontua es medianas inferiores a 85, sendo as pontua es mais baixas relatadas para os domínios de sobrecarga do tratamento, funcionamento emocional, sintomas respiratórios e funcionamento digestivo. Esses resultados ressaltam a alta carga da doença na vida das crianças (22).

Estima-se que a FC afete mais de 160.000 pessoas no mundo, sendo que aproximadamente 65% dos indivíduos acometidos possuem diagnóstico da doença (23). De acordo com o estudo "Caracteriza o Genética da Popula o com Fibrose Cística no Brasil", com dados do REBRAFC, até 1  de abril de 2025, havia 4.261 pacientes registrados com pelo menos um acompanhamento em centros de referência nos últimos três anos. Cerca de 73% dos pacientes tinham idade igual ou maior que 6 anos de idade, **Figura 2** (24).

Figura 2. Distribuição dos indivíduos com fibrose cística no Brasil por faixa etária (n = 4.261).



Fonte: Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (2021).

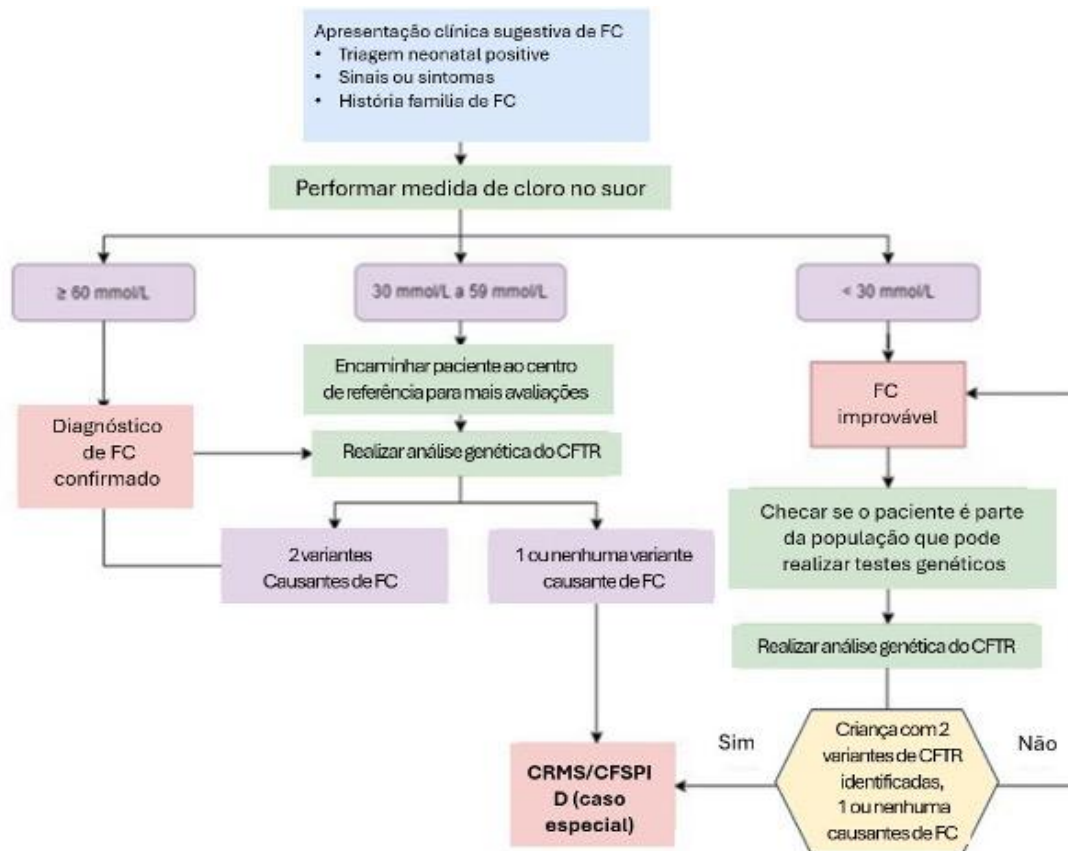
Dos 4.261 pacientes, a pesquisa genotípica foi realizada em 93,9% (n = 3.999), com variantes identificadas em 95,6% (n = 3.825). Entre esses pacientes, 28,5% tinham duas variantes não-F508del (25). Estima-se que há mais de 3.000 indivíduos com FC com idade de 6 anos ou mais (15). Entre os pacientes com seis anos ou mais e variantes não-F508del, a estimativa é que 438 pacientes 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 (25).

4.2 Diagnóstico

A FC está na lista de doenças triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde (26). O algoritmo de triagem neonatal identifica recém-nascidos com risco da doença (110) por meio da quantificação da tripsina imunorreativa sérica. Se dois níveis estiverem elevados (positivo), realiza-se o teste do suor para confirmar o diagnóstico (27).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC estabelece que o diagnóstico pode ser feito por meio da triagem neonatal ou suspeita clínica, mesmo sem histórico familiar. O teste do suor, com valores de cloro iguais ou superiores a 60 mmol/L, confirma o diagnóstico. Além disso, a análise molecular do gene CFTR, com a presença de duas variantes patogênicas em alelos diferentes, também confirma o diagnóstico (27).

Figura 3. Triagem neonatal e diagnóstico da fibrose cística.



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

O teste de cloreto no suor, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da fibrose cística (FC), também indica a gravidade da doença. Indivíduos com variantes do gene CFTR que não causam FC, ou com apenas uma variante causadora de FC (portadores), geralmente são assintomáticos e apresentam concentrações de cloreto no suor inferiores a 30 mmol/L. Em contrapartida, manifestações mais severas da doença foram observadas em indivíduos com concentrações iguais ou superiores a 80 mmol/L, indicando função mínima do CFTR. Concentrações entre 60 e 80 mmol/L, correspondentes à função residual do 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 sobrevivência (28).

A solicitação de incorporação do ELX/TEZ/IVA desta análise foi especificada para 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. Entretanto, não está claro quais são os genes responsivos, o que limita sua identificação na prática clínica e, conseqüentemente, a definição dos pacientes elegíveis para o tratamento.

Recomenda-se que o paciente realize o teste genético para identificação das variantes CFTR patogênicas, principalmente para iniciar o tratamento e identificar pacientes elegíveis ao uso de moduladores da CFTR. A genotipagem

ainda não está amplamente disponível e será disponibilizada pela Vertex Farmacêutica do Brasil até que o exame esteja totalmente integrado ao Sistema Único de Saúde.

4.3 Tratamento recomendado

No momento, não há tratamento que leve a cura da FC. Os tratamentos disponíveis são predominantemente divididos em duas categorias: (i) controle de sintomas, tratamento conservador ou adjuvante (melhores cuidados de suporte, MCS), e (ii) moduladores da proteína CFTR, que atuam na causa subjacente da FC (4,126).

As terapias baseadas em sintomas, também denominadas MCS, têm como objetivo o controle dos sintomas, o atraso no comprometimento da função pulmonar e a melhoria do estado nutricional do paciente, abrangendo manifestações respiratórias, digestórias e sistêmicas decorrentes da disfunção da proteína CFTR. Indivíduos com FC requerem o uso diário de medicamentos inalatórios para a desobstrução das vias aéreas, tais como broncodilatadores e alfadonarse, além de solução salina hipertônica nebulizada. Também são necessários antibióticos para a erradicação ou controle de infecções pulmonares, como azitromicina e tobramicina, e medicamentos para o controle da inflamação das vias aéreas, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides (inalatórios e sistêmicos) (27).

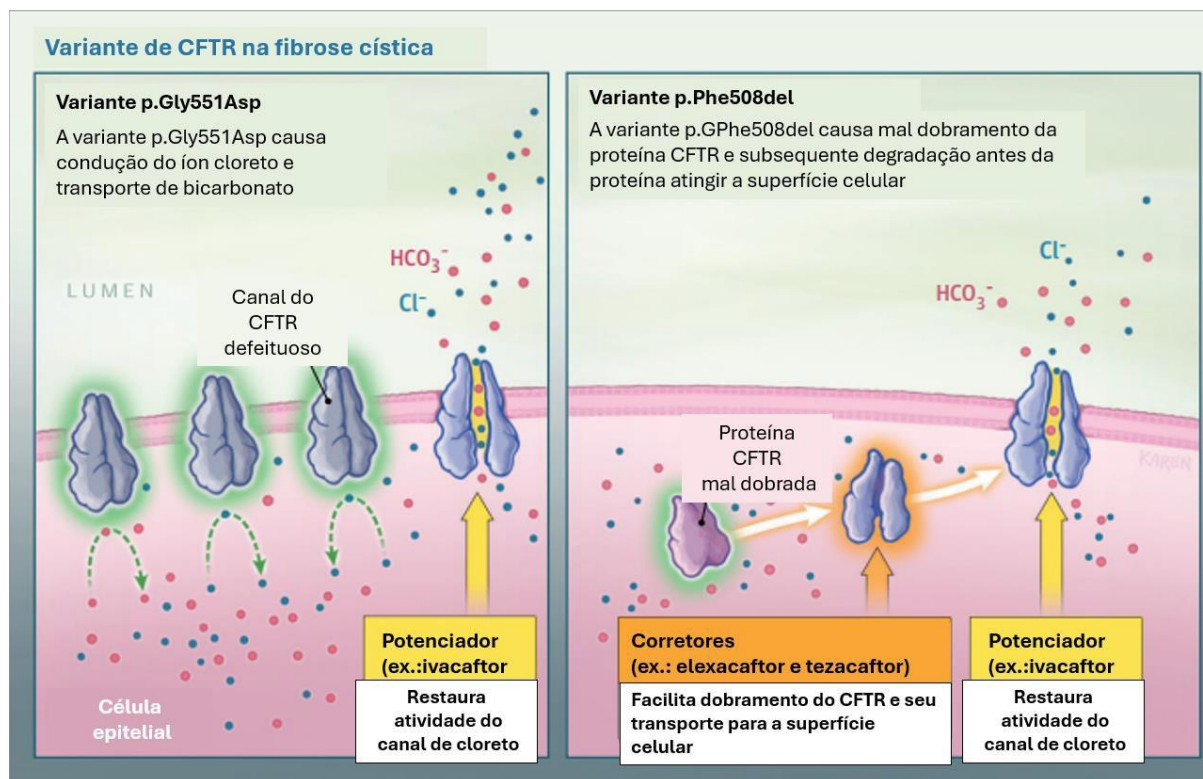
Além disso, medidas não farmacológicas, como fisioterapia respiratória e ventilação não invasiva, são importantes para mobilizar secreções pulmonares e melhorar a oxigenação, e o acompanhamento nutricional com uso de suplementação de enzimas digestivas, bem como o aumento da ingestão calórica, são frequentemente incorporados à dieta desses pacientes. Em casos de insuficiência pancreática, é indicada a suplementação oral de enzimas com proteases, lipases e amilases em todas as refeições (27).

Atualmente, para os pacientes com FC que apresentam pelo menos um gene F508del com >6 anos de idade, o SUS disponibiliza dois moduladores da CFTR, (i) ivacaftor e (ii) terapia combinada elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), em comprimidos. No SUS, o ivacaftor é recomendado para pacientes com 9 variantes de gating (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R), e o ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR (17,18). O ELX/TEZ/IVA foi incorporado condicionalmente, sujeito a monitoramento clínico e econômico (29). O “Plano de Monitoramento do Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®)” foi aprovado pela Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado. Ele inclui a avaliação da estimativa e adequação da população tratada, avaliação de desfechos clínicos, avaliação de segurança, avaliação econômica, e a avaliação da implementação da tecnologia no SUS.

Os moduladores da CFTR é uma classe que inclui os potenciadores (ivacaftor), melhorando a abertura do canal CFTR, que requerem a presença da proteína CFTR na superfície celular para funcionar, e os corretores (lumacaftor, tezacaftor e elexacaftor), 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 4**.

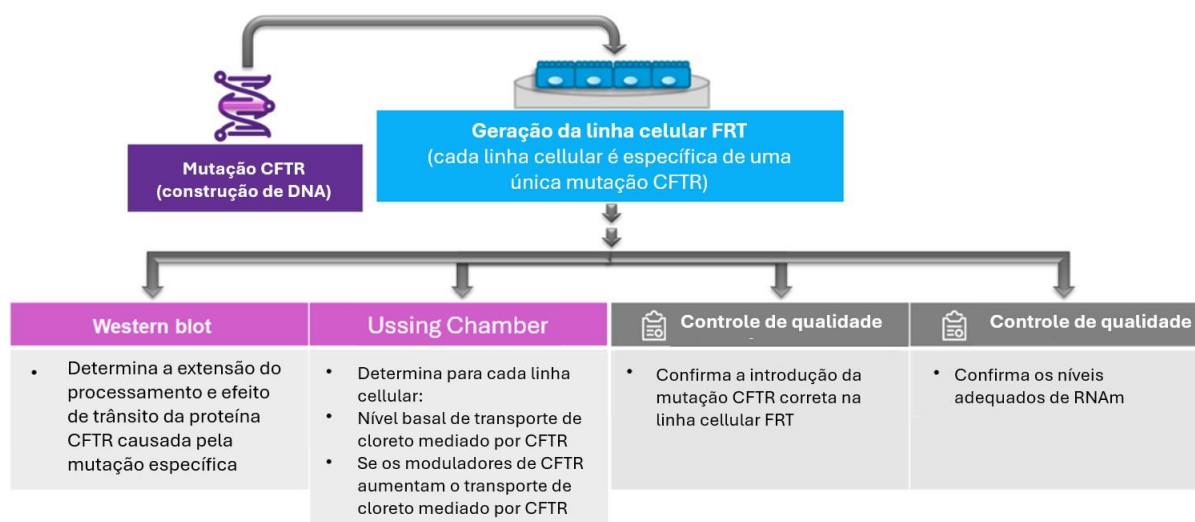
Figura 4. Mecanismo de ação dos moduladores da CFTR.



Alguns estudos identificaram que o ELX/TEZ/IVA também tem apresentado mudança no cenário de cuidado da FC que não apresentam pelo menos uma variante F508del (30,31), que são individualmente raras. Inicialmente, para ser elegível ao ELX/TEZ/IVA, o paciente deveria ter pelo menos uma variante F508del, e recentemente, baseados em modelo preditivo de resposta de cultura de células de tireoide de ratos Fisher (FRT, do inglês *Fischer rat thyroid*) levaram o ELX/TEZ/IVA ao uso em pacientes sem variante F508del, mas responsivos ao medicamento, e à aprovação de ELX/TEZ/IVA pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) de mais 271 variantes (32).

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 homocigota 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 (33), **Figura 5**.

Figura 5. Visão geral do protocolo para testar variantes individuais do CFTR quanto à responsividade aos moduladores da CFTR.



Legenda: 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.

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 (34,35).

Assim, as variantes responsivas ao ELX/TEZ/IVA são variantes que resultam na produção de proteína CFTR completa, que 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, as variantes de splicing não canônicas, que 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 e a variante N1303K, variante específica com características que a tornam elegível para tratamento com ELX/TEZ/IVA, com base em dados funcionais e evidências clínicas disponíveis.

Estima-se que apenas 6,4% dos pacientes com FC apresentem pelo menos uma variante não-F508del responsiva mundialmente (36). 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 (37). 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.

4.4 Histórico de avaliação pela Conitec

Em 2023, como demanda da Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda., a Conitec avaliou o elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) para o tratamento da fibrose cística em pacientes que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), com idade maior ou igual a 6 anos (Relatório Técnico nº 844). Como decisão final, a Conitec recomendou a incorporação da tecnologia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para esta indicação, condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia, publicada no Diário Oficial da União nº 171, seção 1, página 113, em 06 de setembro de 2023.

De forma isolada, o ivacaftor também foi avaliado em 2020 (Relatório Técnico nº 581), para o tratamento de pacientes com fibrose cística com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, com decisão final de incorporação, e com reavaliação após três anos de disponibilização da tecnologia pelo SUS, conforme Portaria nº 68, publicada no Diário Oficial da União nº 250, seção 1, página 770, em 31 de dezembro de 2020.

Em associação, o tezacaftor+ivacaftor foi avaliado em 2022 (Relatório Técnico nº 728), para o tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) com 12 anos de idade ou mais que tenham duas cópias da mutação F508del, ou que tenham uma cópia da mutação F508del e pelo menos uma das seguintes mutações no gene da FC: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A \rightarrow G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G \rightarrow A, 3272-26A \rightarrow G, e 3849+10kbC \rightarrow T, com decisão final de não recomendar a incorporação da tecnologia, pela fragilidade de evidências e elevado impacto orçamentário, conforme a Portaria nº 50, publicada no Diário Oficial da União nº 103, seção 1, página 471, em 1 de junho de 2022.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

As características da tecnologia em questão são apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA)
Nome comercial	Trikafta®
Apresentação	Existem duas apresentações de ELX/TEZ/IVA em comprimidos: <ul style="list-style-type: none">• 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	Fabricante: Vertex Pharmaceuticals Inc. and Patheon Pharmaceuticals Inc. Local de fabricação: Reino Unido ou Estados Unidos

Indicação aprovada	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.
Posologia	Menos de 14 kg: elexacaftor 80 mg/tezacaftor 40 mg/ivacaftor 60 mg + Ivacaftor 59,5 mg Mais de 14 kg: elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg + Ivacaftor 75 mg
Forma de Administração	Pacientes de 6 a <12 anos com peso <30 Kg: Manhã, 50 mg elexacaftor/25 mg tezacaftor/37,5 mg ivacaftor e 1 dose a noite de Ivacaftor 75 mg Pacientes de 6 a <12 anos com peso ≥30 Kg: Manhã, 50 mg elexacaftor/25 mg tezacaftor/37,5 mg ivacaftor e 1 dose a noite de Ivacaftor 150 mg Pacientes ≥12 anos: Manhã, 100 mg elexacaftor/50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor e 1 dose a noite de Ivacaftor 150 mg. As doses da manhã e da noite devem ser tomadas com alimentos contendo gordura, aproximadamente 12 horas de intervalo.
Duração de uso	Uso contínuo
Registro	1382300070011 (elexacaftor 80 mg/tezacaftor 40 mg/ivacaftor 60 mg + Ivacaftor 59,5 mg) 1382300070021 (100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg + Ivacaftor 75 mg)
Patente	Foram identificadas 9 patentes vigentes no Brasil relacionadas à tecnologia elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®). Entre elas, destacam-se aquelas com escopos mais específicos e diretamente relacionados aos moduladores CFTR, incluindo as patentes BR112012024338 (formulação, vigência prevista até 25/03/2031); BR112014021090 (formulação, vigência prevista até 27/02/2033); BR112017007167 (produto, vigência prevista até 06/10/2035) e BR112019011626 (produto, vigência prevista até 08/12/2037). *Informações adicionais de patente, encontram-se no APÊNDICE 1.

Fonte: Bula do medicamento (Trikafta®). *Informações adicionais da tecnologia encontra-se no APÊNDICE 2.

5.1 Preço proposto para a tecnologia

O preço proposto para as apresentações de ELX/TEZ/IVA em comprimidos nesta avaliação, é o mesmo já efetuado em contrato com o Ministério da Saúde, preço praticado em compras públicas (R\$ 35.231,28). Há duas solicitações de incorporação desta tecnologia, para populações diferentes, caso ambas as novas indicações de ELX/TEZ/IVA sejam incorporadas, o demandante propõe 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.

Quadro 2. Preço proposto da tecnologia avaliadas e o preço CMED.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% ¹	Preço praticado em compras públicas ²	Preço proposto
ELEXACAFOTOR/TEZACAFOTOR/IVACAFOTOR (50 + 25 + 37,5) MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56 + 28	R\$ 76.447,32	-	R\$ 35.231,28
ELEXACAFOTOR/TEZACAFOTOR/IVACAFOTOR (100 + 50 + 75) MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56 + 28	R\$ 76.447,32	-	R\$ 35.231,28

1. Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED. Acesso em 13/04/2026)

2. Banco de Preços em Saúde

Na **Tabela** estão apresentados os custos de tratamentos por paciente.

Tabela 1. Custo de tratamento por paciente da tecnologia

Medicamentos	Dosagem caixa (28 dias)	Preço caixa (28 dias)	Quantidade (ano)	Custo anual por paciente
IVACAFTOR/TEZACAFTOR /ELEXACAFTOR	ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (50 + 25 + 37,5) MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56 + 28	R\$ 35.231,28	13	R\$ 459.579,47
IVACAFTOR/TEZACAFTOR /ELEXACAFTOR	ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (100 + 50 + 75) MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56 + 28	R\$ 35.231,28	13	R\$ 459.579,47

Conforme Nota Técnica da Coordenação-Geral de Base Química e Biotecnológica (CGQBIO), atualmente, não há PDP vigente ou em avaliação para elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Em relação ao ivacaftor, foi aprovada, em 2025, uma PDP entre a Fundação para o Remédio Popular “Chopin Tavares de Lima” (FURP) e a Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., atualmente em Fase II, correspondente à etapa de preparação para transferência de tecnologia.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências foram relatadas conforme as diretrizes do Ministério da Saúde.

6.1 Pergunta de pesquisa

Quadro 3. Estrutura PICOS ajustada a partir da proposta do demandante.

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.
Intervenção (tecnologia)	ELX/TEZ/IVA
Comparador	Placebo, MCS ou ivacaftor na indicação coberta pelo SUS
Desfechos (outcomes)	Desfechos primários: Sobrevida, Qualidade de vida, Exacerbações pulmonares, Função pulmonar (ppVEF1), Função da proteína CFTR (Cloreto de suor) e Eventos Adversos graves (EAs graves), Desfechos Secundários: Índice de massa corporal (IMC), Sintomas respiratórios, Função pancreática, EAs de qualquer grau
Delineamento de estudo (Studies)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou ECR. Na ausência de estudos com esse delineamento, também serão incluídos estudos da melhor evidência disponível de ensaios clínicos ou de estudos observacionais.

Na pergunta PICOS estruturada pelo demandante, os desfechos classificados como críticos foram sobrevida, Função pulmonar, função da proteína CFTR e qualidade de vida, e os desfechos classificados como importantes foram os sintomas respiratórios, exacerbações pulmonares, colonização bacteriana dos pulmões, frequência e gravidade de infecções, necessidade de hospitalizações e outros tratamentos, tolerância/capacidade ao exercícios, índice de massa corporal (IMC), além dos desfechos de segurança com os EAs sérios e a descontinuação do tratamento. Contudo, considerando a população de 6 anos ou mais, os desfechos analisados foram reorganizados como primários e secundários considerando a importância clínica dos desfechos.

6.2 Busca de evidências

O demandante realizou uma busca com base na pergunta PICOS definida, realizada no dia 20 de novembro de 2025 nas bases de dados: MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. A estratégia de pesquisa está descrita no APÊNDICE 1.

A estratégia de pesquisa foi considerada adequada ao cenário e replicada. Desta forma, foi realizada uma nova busca no dia 09 de fevereiro de 2026 nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier), Lilacs (via BVS) e Cochrane Central pelos técnicos do DGITS que não identificou estudos adicionais em relação ao que foi encaminhado pelo demandante.

6.3 Seleção dos estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira consistiu na avaliação de título e resumo de cada registro, utilizando o aplicativo Ryan®, enquanto, na segunda, realizou-se a leitura de texto completo. As divergências durante o processo foram discutidas até consenso entre os pesquisadores ou, se necessário, resolvidas com a participação de um terceiro. Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

- **Critérios de inclusão**

- a) 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 bula da Anvisa (38);
- b) Estudos que avaliaram o uso da terapia tripla ELX/TEZ/IVA (ELX/TEZ/IVA pela manhã e ivacaftor à noite);
- c) Estudos que avaliaram ao menos um dos desfechos considerados na pergunta PICOS (Quadro 3);

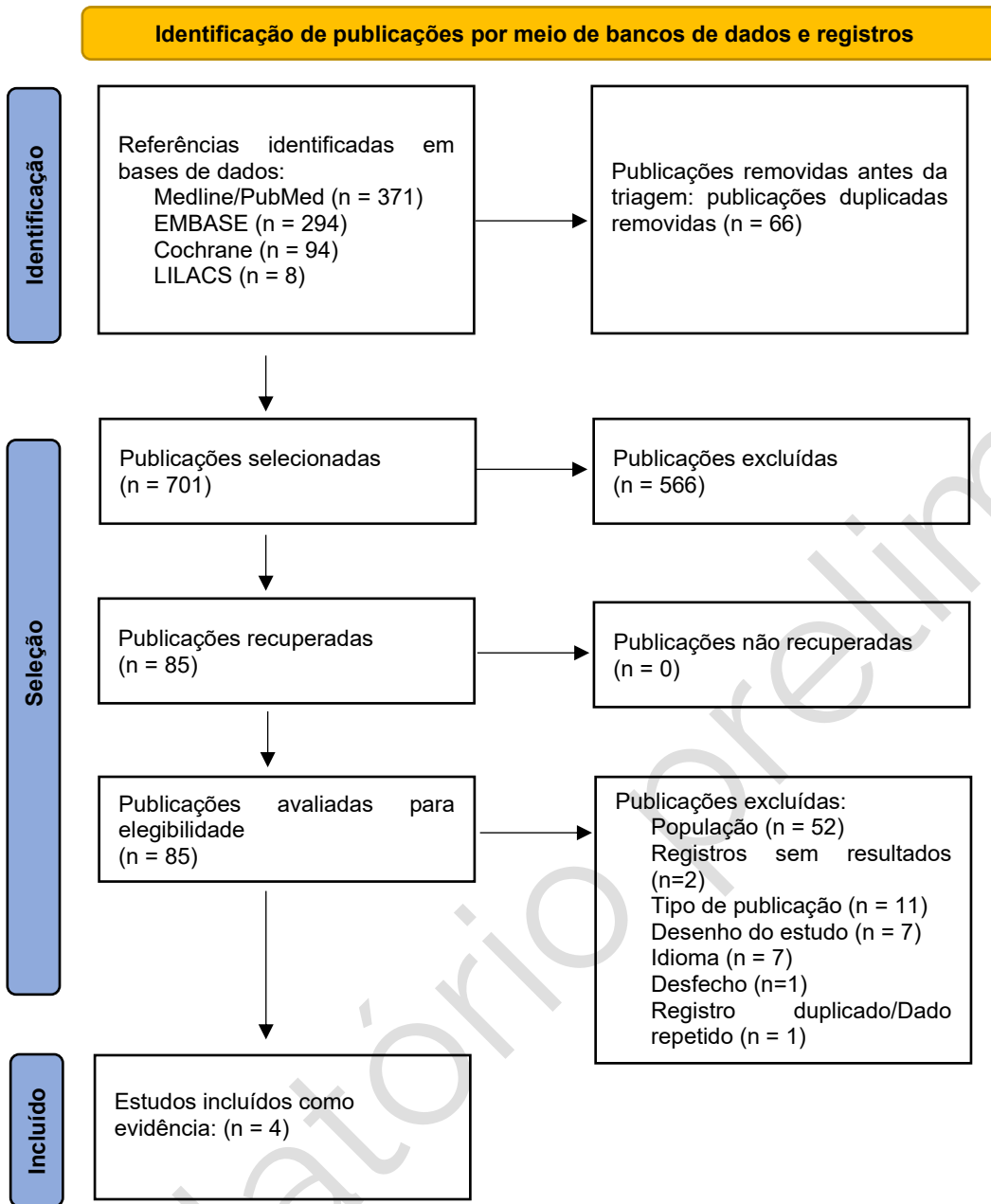
- **Critérios de exclusão**

- d) Estudos in vitro;
- e) Estudos transversais, séries ou relatos de caso;
- f) Estudos publicados apenas como resumos ou anais de eventos científicos;
- g) Estudos publicados em outras línguas que não em inglês, espanhol ou português.

Na análise crítica, seguindo o processo de elegibilidade e os critérios de inclusão pré-estabelecidos, foram identificados inicialmente 767 registros. Após a exclusão das duplicatas, 701 publicações foram selecionadas para triagem pela leitura de títulos e resumos, 85 registros foram selecionados para leitura do texto completo. Após a etapa de leitura do texto completo, foram incluídos 4 estudos, sendo 1 ECR.

A **Figura 6**, disponibilizado pela plataforma PRISMA (<https://www.prisma-statement.org>), esquematiza o processo de seleção das evidências científicas. As razões para exclusão dos registros avaliados na segunda etapa da elegibilidade estão apresentadas no **APÊNDICE 2**.

Figura 6. Fluxograma da seleção de estudos do demandante revisado pela Conitec.



Após identificação dos estudos incluídos, a leitura de texto integral foi realizada, utilizou-se 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 (ii) limitações. Na sequência foi realizada avaliação da qualidade da evidência por ferramenta que identifica os potenciais risco de viés e classifica a certeza da evidência.

6.4 Caracterização dos estudos selecionados

Castellani e cols., 2026 – VX21-445-124 (39)

O estudo de Castellani e cols., 2026 (VX21-445-124), foi um estudo descrito como fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança de ELX/TEZ/IVA no período de 24 semanas. O ensaio clínico envolveu indivíduos 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. 18 variantes presentes na amostra foram incluídas: 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.

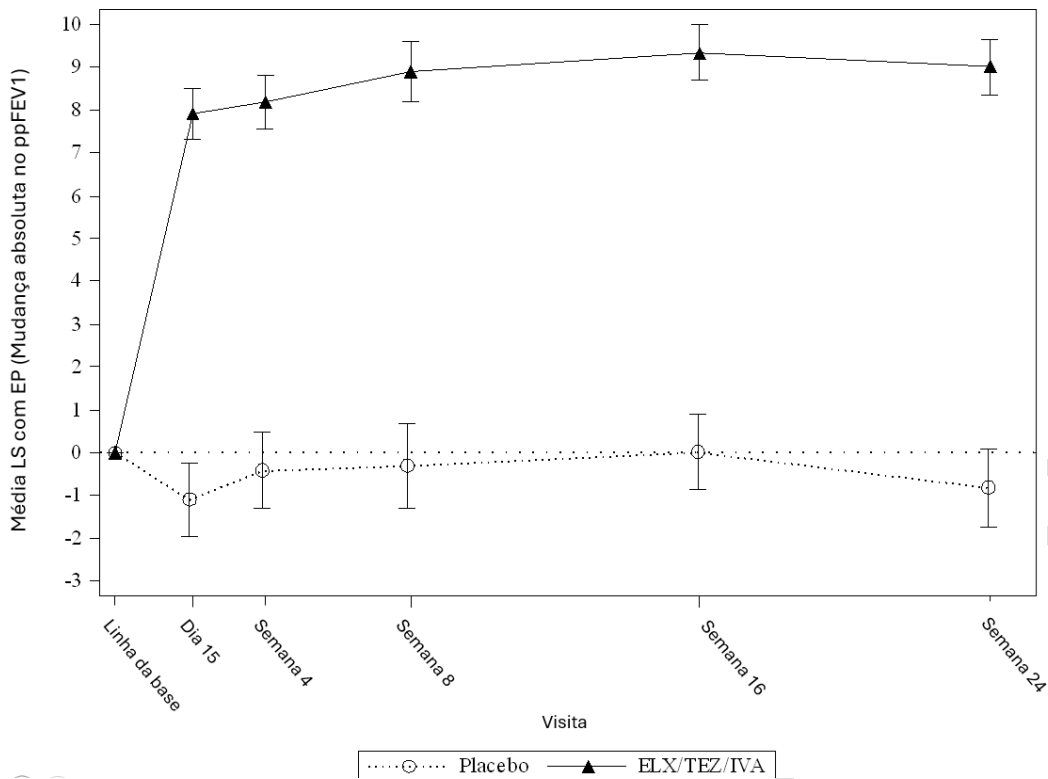
Foram envolvidos 307 indivíduos que receberam pelo menos uma dose de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ou placebo, 298 (97.1%) completaram o tratamento. O desfecho primário foi a mudança no ppVEF1 da diferença entre os grupos da melhora na semana 24 em relação a linha de base. A amostra foi randomizada na proporção 2:1 para receber ELX/TEZ/IVA (n=205) ou placebo (n=107), com randomização estratificada por ppVEF1, idade e genótipo CFTR.

Resultados

ppVEF1

Houve mudança absoluta média em relação ao valor basal no VEF1 previsto até a semana 24 com o tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo (o desfecho primário), de 9,2 pontos percentuais (IC 95%: 7,2, 11,3; P<0,0001).

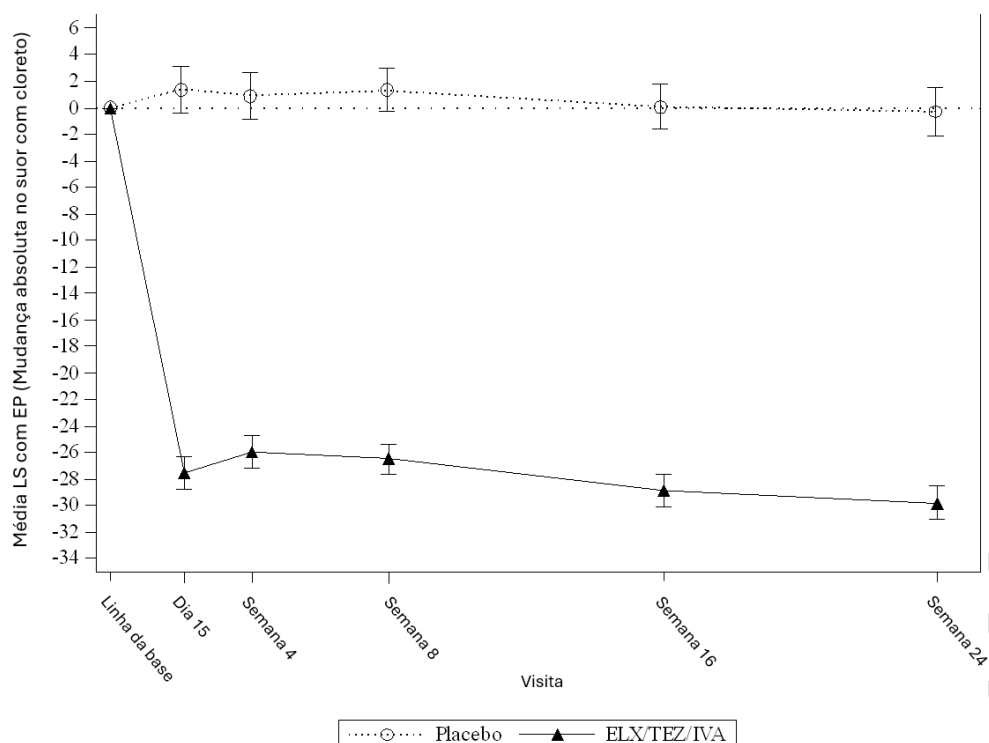
Figura 7. Resultados da função pulmonar (ppVEF1)



Função da proteína CFTR – Cloreto no suor

Houve mudança absoluta média na concentração de cloreto no suor (uma medida direta da função CFTR) do valor basal até a semana 24 com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo, de $-28,3$ mmol/L (IC 95%: $-32,1$, $-24,5$ mmol/L; $P < 0,0001$).

Figura 8. Resultados da função da proteína CFTR (Cloreto de suor)



CFQ-R RD

Houve alteração absoluta na pontuação CFQ-R RD desde o início do estudo até a semana 24 com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo, de 19,5 pontos (IC 95%: 15,5, 23,5; $P < 0,0001$), excedendo a diferença mínima clinicamente importante de 4 pontos.

Alteração absoluta no IMC e peso e Exacerbações pulmonares

Alterações estatisticamente significativas foram observadas no peso, no índice de massa corporal e reduções na taxa de exacerbação pulmonar até a semana 24.

- Exacerbações pulmonares entre placebo e ELX/TEZ/IVA foi 0,28 (0,15 a 0,51; $p < 0,0001$)
- Diferença na mudança absoluta do escore z do IMC foi de 0.47 (0.24 a 0.69, $p < 0,0001$)
- Diferença na mudança absoluta do escore z do peso foi de 1.3 (0.6 a 1.9, $p < 0,0001$)

Eventos adversos

No geral, 94,1% dos participantes do grupo elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e 95,1% dos participantes do grupo placebo apresentaram pelo menos um evento adverso (EA), que, para a maioria dos participantes, foi de intensidade leve ou moderado. Eventos adversos severos ocorreram em 15 (7,3%) participantes do grupo elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e em 12 (11,8%) participantes do grupo placebo.

Eventos adversos graves (EAGs) ocorreram em 18 (8,8%) participantes do grupo elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e em 15 (14,7%) participantes do grupo placebo. Nenhum participante de qualquer um dos grupos apresentou um evento adverso com risco de vida. Um participante (0,5%) no grupo elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor faleceu devido a um evento adverso grave (EAG) de adenocarcinoma pulmonar que foi considerado não relacionado ao medicamento do estudo. Os eventos adversos (EAs) mais comuns que ocorreram em pelo menos 20% de qualquer um dos grupos de tratamento, a saber: exacerbação pulmonar infecciosa da fibrose cística, tosse, erupção cutânea e nasofaringite.

Dos 205 participantes no grupo elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, 5 participantes apresentaram EAs que levaram à descontinuação do tratamento e 25 participantes apresentaram EAs que levaram à interrupção do tratamento (Tabela S8). Não houve tendências clinicamente relevantes em outros valores laboratoriais, sinais vitais, ECGs, ou oximetria de pulso. No geral, os dados de 445 a 124 foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, e nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada.

Neste mesmo estudo foram publicados dados de uma coorte do Registro de Pacientes da Fundação de Fibrose Cística dos EUA 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). Os desfechos avaliados incluíram mudanças no ppVEF1, exacerbações pulmonares, IMC e escore-z do IMC.

Resultados do estudo CFD-016 (39)

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.

Para o desfecho ppVEF1, houve uma 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). 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.

Houve aumento no peso absoluto de 2,91 (IC95% 2,24 a 3,58) kg, e uma mudança no IMC de 0,65 (dp 2,11) Kg/m². Em relação as exacerbações pulmonares, houve uma redução de 53% na taxa de exacerbações pulmonares (IC 95%: 42% a 62%).

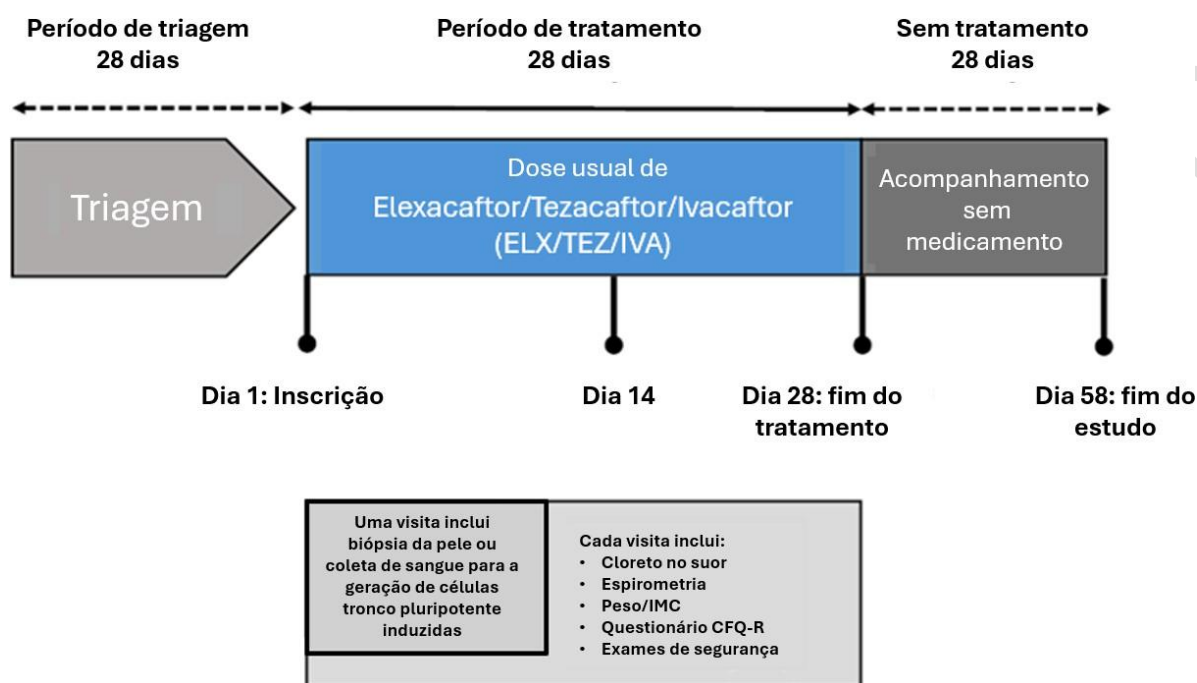
Evidências adicionais para população com genes específicos

Solomon e cols., 2024 - Estudo 445-112 (NCT03506061) (40)

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, com seguimento de 28 dias.

Os 20 indivíduos 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) e o seguimento do estudo foi de 56 dias, sendo avaliado os primeiros 28 dias, com medicamento e após 28 dias sem medicamento. Apesar deste estudo ser pequeno, n= 20, e de seguimento curto, o estudo foi considerado para verificar a resposta específica de pacientes com o genótipo N1303K-W1282X, envolvido nesta demanda.

Figura 9. Fluxo do ensaio clínico NCT03506061.



Resultados

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%).

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).

Qualidade de vida - CFQ-R RD

Os escores do domínio respiratório do CFQ-R melhoraram em média 20,8 pontos (IC 95%: 11,9 a 29,8) 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.

Alteração no IMC e peso

- Aumento do IMC em 0,4 Kg/m² (IC95%: 0,2 a 0,7 Kg/m²)
- Aumento do peso em 1,0 Kg (IC95%: 0,4 a 1,7 Kg)

No dia 56, ambos os desfechos regrediram para valores semelhantes aos do início na maioria dos participantes.

Eventos adversos

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.

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.

Burgel e cols., 2023 (29) e 2024(30, 31)

No estudo publicado em 2023, uma coorte francesa, de uso compassivo de ELX/TEZ/IVA, com indivíduos com FC que não continham pelo menos uma variante F508del e que estavam com doença pulmonar avançada (ppVEF1 <40% e sobre indicação de transplante pulmonar) foi analisada. Nesta coorte, os indivíduos com fibrose cística tinham idade ≥12 anos sem a variante F508del e sem transplante pulmonar prévio. Desta forma a coorte foi composta por 84 indivíduos, sendo que 23 tinham pelo menos uma variante responsiva aprovada pela FDA, e 61 não tinham nenhuma.

No estudo publicado em 2024, a coorte francesa de uso compassivo foi expandida e ampliou o acesso ao ELX/TEZ/IVA para pessoas com fibrose cística, com 6 anos de idade ou mais, sem a variante F508del, excluindo aquelas com duas variantes previamente caracterizadas como não responsivas. Até 8 de março de 2024, 516 pessoas com fibrose cística foram identificadas para inclusão neste estudo, mas 37 não foram incluídas devido à presença de duas variantes previamente caracterizadas como não responsivas ao elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor, e 479 (229 mulheres [48%] e 250 homens [52%]) receberam elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor por 4 a 6 semanas. Entre 443 participantes que não receberam nenhum modulador de CFTR antes do elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor, 83 tinham pelo menos uma variante aprovada pelo FDA, dos quais 81 (98%) responderam e continuaram o tratamento com elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor. Os pacientes foram expostos e avaliados, 2 meses após 4 a 6 semanas de teste. Não há grupo controle nos estudos.

Resultados

No estudo de 2023, na fase de teste, 4 a 6 semanas, 84 pacientes com fibrose cística (FC) que receberam ELX/TEZ/IVA, as seguintes alterações foram observadas, ppVEF1 melhorou 5,0 (IC95% 1,0 a 11,0) pontos percentuais (n=78; p<0,0001), a concentração de cloreto no suor diminuiu mediana -13,0 (IQT-3,0 a -36,0) mmol·L⁻¹ (n=73; p<0,001) e o peso teve aumento de 1,0 (IC95% 0 a 2,0) kg (n=81; p<0,0001).

Após 4 a 6 semanas de exposição ao ELX/TEZ/IVA, os pacientes foram classificados como respondedores e não respondedores, sendo que 45 (54%) dos 84 participantes foram considerados respondedores e tiveram acesso à continuidade ao uso de ELX/TEZ/IVA. Destes 45, 23 tinham pelo menos uma variante aprovada pelo FDA e 22 não tinham nenhuma.

Entre os 45 respondedores houve, aumento do ppVEF1 de 10,0 (6,0 a 20,5) pontos percentuais (n=44; p<0,0001), diminuição na concentração de cloreto no suor, mediana de -30 e (IIQ -14 a -43) mmol·L⁻¹ (n=42; p<0,0001), e aumento no peso corporal de 1,7 (1,0-3,0) kg (p<0,0001; n=45), suspensão da indicação para transplante pulmonar, n=1 e das 11 pessoas com fibrose cística que estavam sendo consideradas para inclusão na lista de transplante nos próximos 3 meses, a indicação foi suspensa para 9 indivíduos, e todos, exceto um (*missing data*), relataram uma diminuição ou desaparecimento da tosse e do escarro. Os pacientes que necessitavam de oxigenoterapia de longa duração eram 20 (44%) dos 45 pacientes e caiu para 13 (29%), sendo que sete estavam completamente sem o oxigênio e cinco reduziram a duração do uso diário de oxigênio. Dos 84 pacientes, nenhum efeito adverso levou à descontinuação do medicamento. Erupção cutânea difusa ocorreu em quatro (9%) dos 45 pacientes, nenhuma elevação das enzimas hepáticas superior a três vezes o limite superior da normalidade ocorreu.

No estudo de 2024, os respondedores, a variação absoluta média no cloreto no suor foi de -44,5 mmol/L (IC 95% -39,1 a -49,8) e a porcentagem do VEF1 previsto (ppVEF1) foi de 11,1 pontos percentuais (IC 95% 8,4 a 13,7; ambas as comparações p<0,0001).

Entre 360 participantes sem variante aprovada pelo FDA, 177 (49%) foram respondedores; e a variação absoluta média no cloreto no suor foi de -20,5 mmol/L (-17,2 a -23,8) e o ppVEF1 foi de 13,2 pontos percentuais (11,4 a 15,0; ambas as comparações p<0,0001).

Entre os 36 participantes que estavam recebendo ivacaftor antes do tratamento com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, 32 (89%) continuaram com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Das 251 variantes individuais do gene CFTR, 64 (28 aprovadas pelo FDA) foram classificadas como responsivas ou possivelmente responsivas ao tratamento com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, e 123 (duas aprovadas pelo FDA) como não responsivas ou possivelmente não responsivas ao tratamento com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.

Na Tabela , podemos observar os resultados do ppVEF1, estratificada pelas variantes aprovadas ou não aprovadas pela FDA.

Tabela 2. 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)	60 (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

Na Tabela , podemos observar os resultados da redução de cloreto de no suor <20mmol/L, estratificada pelas variantes aprovadas ou não aprovadas pela FDA.

Tabela 3. Proporção de pacientes com redução na concentração de cloreto no suor ≥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 (%)				
≥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	4	0	1	0

faltantes				
Redução na concentração de cloreto no suor ≥ 20 mmol/L com ELX/TEZ/IVA				
N (%)	11 (6)	68 (84)	74 (42)	10 (28)
Dados faltantes	5	0	1	0

Eventos adversos

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.

Cromwell e cols., 2024 (39) (41)

O estudo de coorte retrospectivo de Cromwell e cols. analisou dados do Registro de pacientes da Cystic Fibrosis Foundation dos Estados Unidos (CFFPR), 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 ppVEF1 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. Não há grupo controle no estudo.

Para quantificar o efeito da terapia entre aqueles que receberam prescrição, utilizamos um delineamento pré/pós para indivíduos que tinham dados de desfecho nos 365 dias anteriores e nos 365 dias posteriores à primeira prescrição. Analisamos quatro desfechos: VEF1 % pred com base nas equações de referência da Global Lung Function Initiative 2012 [20], percentil do IMC (<20 anos de idade), valor do IMC (≥ 20 anos de idade; todas as idades) e taxa de exacerbações pulmonares tratadas com antibióticos intravenosos (IV).

Um total de 2061 indivíduos com pelo menos uma das 177 variantes incluídas na bula aprovada pela FDA contribuíram com dados para o CFFPR entre 2020 e 2022. Após critérios de exclusão da variabilidade entre o estado da doença e o tratamento e falta de dados, 815 indivíduos tiveram prescrição contínua da terapia, 546 indivíduos tinham dados suficientes de ppVEF1 para análise da função pulmonar, 617 indivíduos foram incluídos nas análises de IMC e todos os 815 indivíduos contribuíram para a estimativa do efeito na taxa de exacerbações pulmonares tratadas com antibióticos intravenosos.

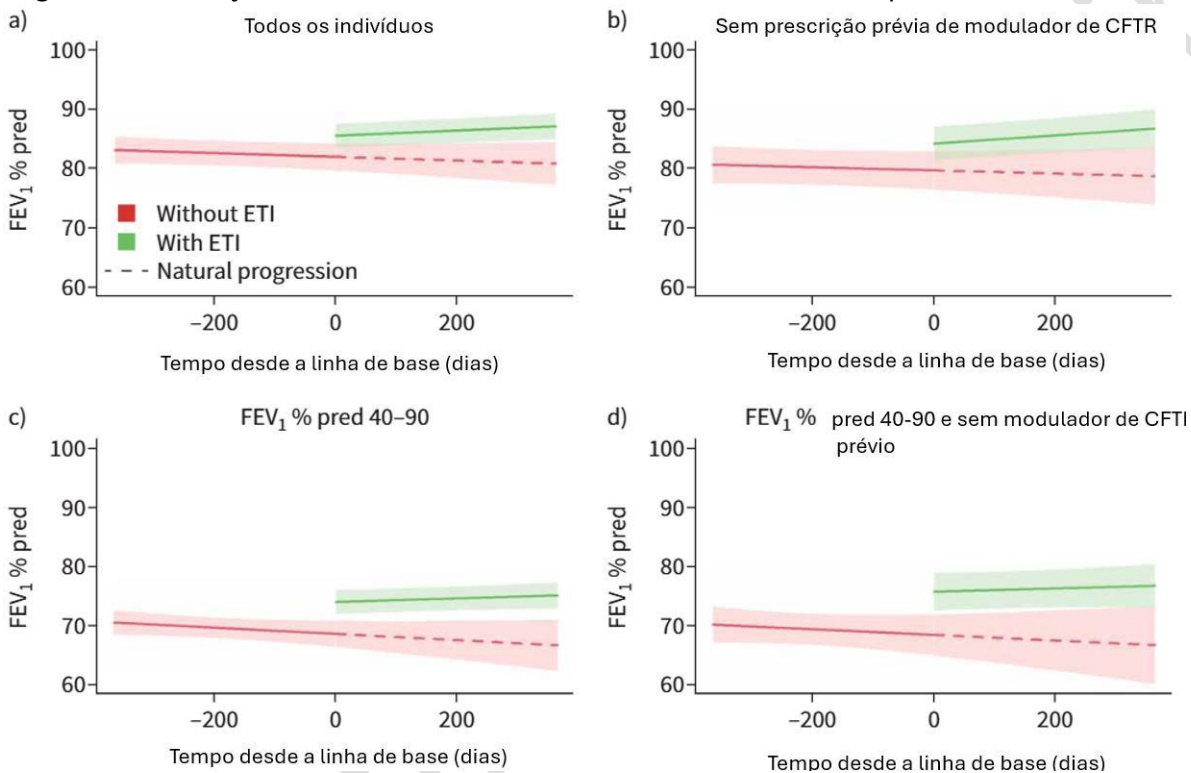
Houve um total de 30 óbitos (menos de cinco óbitos entre a população com prescrição de IOT) e seis indivíduos receberam um primeiro transplante de pulmão durante o período de acompanhamento.

Resultados

ppVEF1

A terapia com ELX/TEZ/IVA aumentou o ppVEF1 em média 3,4% (IC 95%: 2,1 a 4,6%). Para os pacientes que não tiveram prescrição de tratamento com moduladores da CFTR nos 12 meses anteriores ao uso do ELX/TEZ/IVA, houve aumento do ppVEF1 em 4,6% (IC 95%: 2,8 a 6,4%), e entre estes pacientes, mas com ppVEF1 pré-ELX/TEZ/IVA entre 40% e 90%, houve uma melhora de 7,3% (IC 95%: 4,3 a 10,3%), Figura 10.

Figura 10. 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.



Legenda: 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).

O estudo não identificou melhora no ganho de peso dos pacientes. Nas exacerbações pulmonares como um todo, houve aumento das exacerbações pulmonares, mas as que necessitaram de tratamento com antibiótico intravenoso a necessidade foi menor no ano exposto ao uso do ELX/TEZ/IVA, RR 0,55 (0,38 a 0,79) ajustado pelo tempo de calendário do período do Covid-19.

7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Para avaliação do risco de viés, as diretrizes metodológicas recomendam o uso de ferramentas padronizadas para cada desfecho, como o a ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2.0) da Cochrane (41), ou o Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBIN-I) (42) para melhor entendimento dos riscos de viés. O único ensaio clínico randomizado, identificado como evidência para o cenário analisado, foi avaliado pelo RoB 2.0 e sua avaliação identificou limitações na descrição do processo de randomização, não descrevendo como o processo foi realizado, apesar de ter citado que o o ensaio foi duplo-cego, **Figura 11**.

Figura 11. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado utilizando a ferramenta Rob 2.0.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Castellani e cols., 2024	ELX/TEZ/IVA	Placebo	Atividade pulmonar	!	+	+	+	+	!	+
Castellani e cols., 2024	ELX/TEZ/IVA	Placebo	Cloreto no suor	!	+	+	+	+	!	!
Castellani e cols., 2024	ELX/TEZ/IVA	Placebo	Exacerbação pulmonar	!	+	+	+	+	!	+
Castellani e cols., 2024	ELX/TEZ/IVA	Placebo	Aumento de peso	!	+	+	+	+	!	!
Castellani e cols., 2024	ELX/TEZ/IVA	Placebo	Qualidade de vida	!	+	+	+	+	!	!
Castellani e cols., 2024	ELX/TEZ/IVA	Placebo	Eventos adversos, qualquer	!	+	+	+	+	!	!
Castellani e cols., 2024	ELX/TEZ/IVA	Placebo	Eventos adversos sérios	!	+	+	+	+	!	!

D1	Randomização
D2	Desvio da intervenção
D3	Dados faltantes
D4	Medida do desfecho
D5	Seleção de desfecho reportado

Os outros estudos descritos na seção de evidências são 2 estudos observacionais e um ensaio clínico de braço único, que foram considerados devido a população pleiteada nesta análise ter muitos genes, e, desta forma, o ensaio clínico randomizado não envolveu todos os genes e seguimentos mais longos de exposição ao medicamento, e, portanto, foram avaliados na perspectiva das ferramentas, ROBINS-I (42) e ROBIN-E (43,44). No entanto, os estudos observacionais apresentados e o ensaio clínico, são todos de braço único e não há ferramenta formal para analisar o risco de viés de estudos observacionais de braço único. Desta forma, podemos considerar estas evidências de comparação antes e depois, de braço único, como estudos com alto risco de viés, pois quase todos os domínios apresentaram risco alto de viés, dado que a base de julgamento envolve a relação do grupo que recebeu a intervenção analisada e seu grupo controle (viés de confusão, viés na classificação das intervenções, viés de seleção dentro do estudo, viés de dados faltantes, viés de mensuração dos desfechos), com exceção para o viés de resultados reportados, pois os desfechos analisados foram os que são clinicamente relevantes.

8. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(45).

O ensaio clínico randomizado de Castellani e cols., 2026 (38) foi avaliado pela ferramenta GRAD. A evidência foi considerada como muito baixa, pelo rebaixamento de dois domínios, a inconsistência (por ser baseado em um único ensaio clínico randomizado e com tamanho de amostra pequeno) e o domínio evidência indireta, pois este ensaio clínico não contempla toda a população que está em análise no contexto solicitado. Os estudos adicionais são todos estudos de braço único, seja o ensaio clínico e os estudos observacionais, carregando alto risco de viés nos resultados descritos.

O ELX/TEZ/IVA mostrou-se eficaz e seguro, observadas pelas melhorias nos desfechos críticos de função pulmonar, função da proteína CFTR e qualidade de vida relacionada à saúde e de eventos adversos graves/sérios pouco frequentes. Desta forma, os resultados de eficácia e a segurança da tecnologia podem ser significativamente diferentes dos resultados apresentados. Detalhes sobre esta avaliação estão descritas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos de interesse.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ELX/TEZ/IVA	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Função pulmonar (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: %; Escala de: 0 para 100)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	192	98	-	mean 9.2 % mais alto (7.2 mais alto para 11.3 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Função da proteína CFTR - Cloreto de suor (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: mmol/L)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	200	100	-	mean 20.3 mmol/L menor (32.1 menor para 24.5 menor)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO
Qualidade de vida (CFQ-R) (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: CFQ-R)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	202	102	-	mean 19.5 pontos mais alto (15.5 mais alto para 23.5 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO
Peso corporal (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: IMC)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	196	102	-	mean 0.47 Kg/m² mais alto (0.24 mais alto para 0.69 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Exacerbação pulmonar (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Número de eventos)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	21/205 (10.2%)	41/102 (40.2%)	RR 0.28 (0.15 para 0.51)	289 menos por 1.000 (de 342 menos para 197 menos)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Eventos adversos (qualquer) (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Número de eventos)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	193/205 (94.1%)	97/102 (95.1%)	RR 0.99 (0.74 para 1.31)	10 menos por 1.000 (de 247 menos para 295 mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Eventos adversos (Sérios) (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Número de eventos)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	15/205 (7.3%)	12/192 (6.3%)	RR 0.62 (0.20 para 1.28)	24 menos por 1.000 (de 50 menos para 18 mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Somente 1 ensaio clínico, no entanto, os estudos observacionais apontam para a mesma direção de eficácia do ELX/TEZ/IVA
- b. Considerando o cenário avaliado, o ensaio clínico não envolveu todos os genes
- c. Só há 1 ensaio clínico como evidência

9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

9.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O objetivo da avaliação econômica foi 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.

O **Quadro 5** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-utilidade do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com fibrose cística com idade ≥ 6 anos com pelo menos uma variante não-F508del responsiva.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado
Intervenção	ELX/TEZ/IVA	Adequado
Comparador (es)	MCS disponível no SUS e recomendado no PCDT de Fibrose Cística. Ivacaftor para pacientes com variante gating, em combinação com MCS disponível no SUS.	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos, com de pelo menos uma variante não-F508del responsiva.	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs)	Adequado
Horizonte temporal	Vida inteira (Lifetime)	Adequado
Taxa de desconto	5%	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs). Modelado através dos valores de VEF1 para estimar sobrevida.	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	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. A sobrevida mediana foi 60,4 anos com ELX/TEZ/IVA e 33,3 anos com o comparador ponderado (MCS ou ivacaftor), sem desconto. ELX/TEZ/IVA proporcionou 5,4 AVAQs (14,0 vs. 8,6) descontados e 21,5 AVAQs (35,5 vs. 14,0) não descontados. O RCEI vs. MCS é de R\$ 610.443 por AVAQ ganho.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Microsimulação	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e Análise de sensibilidade probabilística	Adequado
Software	Modelo em Excel® Microsoft Office®	Adequado

9.1.1 População

A população é de pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos, com pelo menos uma variante não-F508del responsiva. A tecnologia ELX/TEZ/IVA foi comparado aos melhores cuidados de saúde (MCS) e o uso do ivacaftor para pacientes com pelo menos uma das nove variantes de gating cobertas por este modulador da CFTR (ponderado).

9.1.2 Perspectiva

A análise adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de avaliação econômica.

9.1.3 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Para esta análise econômica, foi considerado um horizonte temporal de vida inteira (*Lifetime*) para capturar todos os custos e potenciais benefícios. Além disso, o modelo assumiu ciclos de quatro semanas nos dois primeiros anos do horizonte temporal para capturar resultados de curto prazo (agudos) observados nos ensaios clínicos, e após esse período cada ciclo passa a ser anual, e 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 toda a coorte, por exemplo, totalizando o número de anos de vida em cada estrato de ppVEF1 para todo o grupo. Finalmente, os custos são atribuídos à coorte, e não a cada paciente individualmente.

A taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos clínicos e humanísticos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de AE do MS.

O demandante também encaminhou cenários alternativos alterando as taxas de desconto nos desfechos para 1,5% e variando o desconto para custos entre 5% e 3,5%, esses cenários são detalhados na subseção Análise de cenários.

9.1.4 Método de modelagem

O modelo de custo-utilidade é o mesmo utilizado na 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 e de 2 a cinco 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.

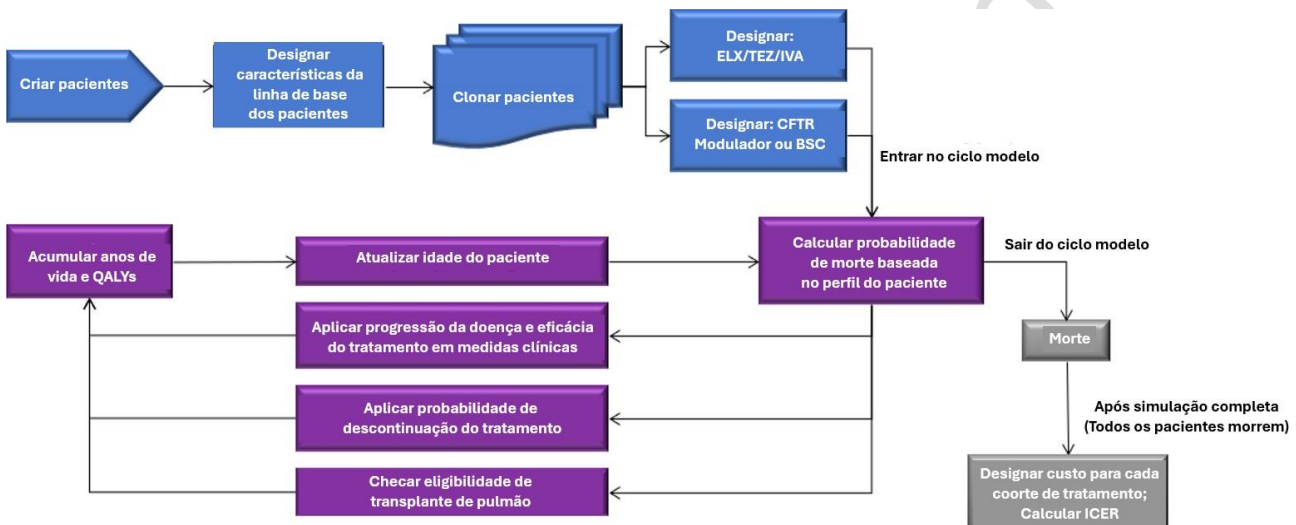
O modelo de microsimulação foi utilizado, pois ele ajuda a captar a heterogeneidade da doença e acompanha características específicas do paciente ao longo do tempo, bem como efeitos do tratamento que influenciam a sobrevida. Foi utilizado um ciclo de quatro semanas nos dois primeiros anos do horizonte temporal para capturar resultados de curto prazo (agudos), e após esse período cada ciclo passou a ser anual e foi construído no Microsoft Excel® para explorar os resultados de saúde e os custos associados ao tratamento de pacientes com fibrose cística com

dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del.

Para 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.

Os pacientes com FC com pelo menos 1 gene F508del apresentam quatro genótipos diferentes que podem evoluir e responder ao tratamento de forma específica, e as coortes simuladas para cada genótipo são derivadas de dados individuais de pacientes no início do estudo, provenientes de ensaios clínicos que avaliaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA. O uso de coortes idênticas assegura que quaisquer diferenças entre as duas coortes nos resultados modelados sejam atribuíveis ao tratamento recebido e não a diferenças nas características basais dos pacientes. O modelo de microsimulação pode ser visto na Figura 12.

Figura 12. Esquema do modelo de microsimulação.



Fonte: Dossiê do demandante.

O primeiro passo da modelagem foi estimar a sobrevivência de pacientes individuais ao longo do tempo, e foram estimadas combinando as curvas de sobrevivência brasileira com fibrose cística, considerando fatores preditores de sobrevivência, baseados no estudo de Liou e cols. (2013) (46). Os preditores foram:

- Idade;
- Sexo;
- Porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF1).
- Número anual de exacerbações pulmonares;
- Infecções respiratórias (Staphylococcus aureus [S. aureus] e Burkholderia cepacia [B. cepacia]);
- Diabetes Relacionada a FC (DRFC)
- status de suficiência pancreática

Uma vez que a curva de sobrevida de pacientes com FC foi modelada, 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 do ensaio clínico de ELX/TEZ/IVA, que contém parte da população do cenário avaliado.

Um total de 2.000 pacientes foram simulados para cada coorte de tratamento, a fim de garantir resultados estáveis no modelo.

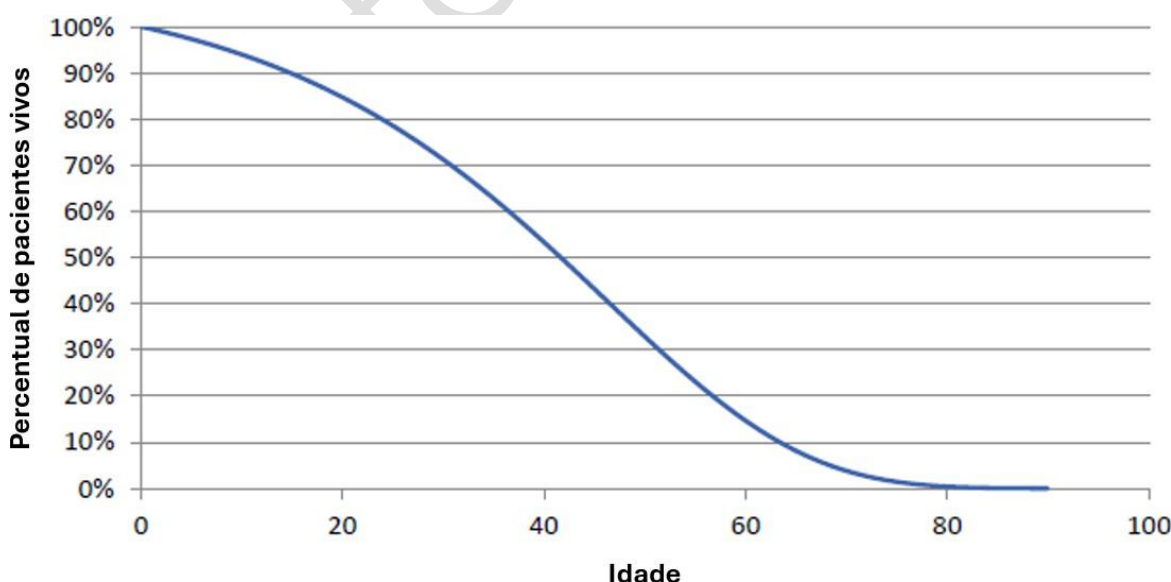
Inputs do modelo

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 (25).

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)(47), que associa a sobrevida na FC a nove fatores de risco (48,49). 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.

Desta forma, os dados de sobrevida projetados para toda vida foram modelados através da distribuição de Gompertz, Figura 13, obtidos da digitalização dos dados da curva de Kaplan-Meier do estudo publicado pela REBRAFC do relatório de 2016 (50,51).

Figura 13. Projeções de sobrevida do caso base, assumindo distribuição de Gompertz – baseada na população do REBRAFC.



Para estimar a diferença entre os tratamentos, projeções das curvas de sobrevida específicas para cada tratamento foi realizada e são representados pela área entre as duas curvas de sobrevida, enquanto a sobrevida média incremental foi representada pela distância entre as duas curvas no ponto em que 50% de cada coorte tiver falecido. Diferentemente da mediana, a média pode ser influenciada pela cauda longa da curva de sobrevida. Assume-se que o risco de mortalidade para pacientes com fibrose cística estimado no modelo não seja inferior ao da população geral do Brasil.

Para relacionar as características individuais dos pacientes a sobrevida, a razão de risco (HR) para cada indivíduo no início do estudo foi 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) (49).

O modelo de Cox de Liou e cols. (2001)(49) foi utilizado e as variáveis e seus respectivos coeficientes são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Variáveis preditivas de sobrevida no modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001)(49) 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
Score z de peso por idade	-0,28	0,041
Suficiência pancreática (sim = 1)	-0,14	0,23
Diabetes mellitus (sim = 1)	0,44	0,098
<i>S. aureus</i> (sim = 1)	-0,25	0,09
<i>B. cepacia</i> (sim = 1)	1,41	0,19
Número anual de exacerbações agudas (máx. 5)	0,35	0,024
Exacerbações × <i>B. cepacia</i>	-0,28	0,06

A HR basal de um indivíduo fornece um ponto de partida para projetar a sobrevida ao longo do horizonte do modelo. Em cada ciclo do modelo, o HR do paciente é ajustado para refletir mudanças em qualquer um dos fatores de risco incluídos (por exemplo, aumento da idade, alterações na função pulmonar). Esse ajuste é obtido calculando o HR relativo aos próprios valores do paciente no ciclo anterior. A HR é 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 β_j é o coeficiente do modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001)(49)

Para o fator de risco j , os x_j são os valores dos fatores de risco do indivíduo no ciclo corrente, e \bar{x}_j são os valores do ciclo anterior. Essa HR é então aplicada ao risco do indivíduo no ciclo anterior para derivar o risco no ciclo atual. Repetindo esse processo em múltiplos passos de tempo, o HR anual de pacientes com qualquer perfil inicial de risco pode ser estimado ao longo de todo o horizonte temporal.

O risco de mortalidade para pacientes com fibrose cística estimado no modelo não deve ser inferior ao da população geral brasileira. Foram utilizados dados de tabelas de vida específicas por idade e sexo do Brasil para impor esse limite (52). Assim, em cada ciclo do modelo, o risco de morte do paciente, calculado pelo método descrito acima, é comparado ao risco de mortalidade da população geral brasileira para uma pessoa do mesmo sexo e idade, com base nas tabelas do IBGE (52). O risco de morte atribuído ao indivíduo em um determinado ciclo é o maior resultado encontrado entre o risco calculado e o risco específico por idade e sexo da população geral brasileira. O demandante assumiu que o risco de mortalidade para pacientes com fibrose cística, estimado no modelo, não seja inferior ao da população geral do Brasil, pressuposto este que não parece ser real, e pode influenciar de forma a subestimar a razão de custo-utilidade incremental. Desta forma, este pressuposto do modelo deve ser ajustado para melhorar a validação de face do modelo.

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

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

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

Características basais

Quatro das características clínicas selecionadas para ajuste da sobrevida (idade, sexo, ppVEF1 e escore z de peso por idade) foram derivadas de dados basais, em nível individual, de pacientes que participaram do estudo VX21-445-124 (39,53).

A taxa de exacerbações pulmonares que exigiram antibióticos IV e/ou hospitalização ocorridas no ano anterior à linha de base foi prevista condicionalmente ao ppVEF1 e à idade, usando a relação derivada por Whiting et al. (2014) a partir dos dados do Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation dos EUA de 2004 publicados por Goss et al. (2007) (54,55).

O status de DRFC foi atribuído com base na idade dos pacientes no início do modelo, usando a prevalência específica por idade de CFRD conforme relatado no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (4,04% para pacientes com idade ≥ 6 anos) (15).

Durante a progressão do tratamento e o efeito do tratamento, as características que predizem a sobrevivência de cada paciente simulado no modelo são atualizadas no início de cada ciclo. Essas características incluem idade, ppVEF1, exacerbações pulmonares, escore z de peso para idade e diabetes relacionada à fibrose cística. Sexo, suficiência pancreática e status de infecção respiratória permanecem inalterados desde o início e não são afetados pelo tratamento; portanto, essas características não são acompanhadas ao longo da duração do modelo. A idade e o diabetes são atualizados no início de cada ciclo, mas não são influenciados pelo tratamento atribuído. Desta forma, foi utilizado o ppVEF1, o número anual de exacerbações pulmonares e o escore z de peso, como variáveis modificadoras da sobrevida,

já que se assume que o tratamento com ELX/TEZ/IVA afeta essas três características em pacientes que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos. As entradas de eficácia do tratamento para essas duas características clínicas são derivadas dos ensaios clínicos de ELX/TEZ/IVA bem como de seus respectivos estudos de extensão em regime aberto, quando disponíveis(56,57). Além disso, a ocorrência de eventos relevantes, como descontinuação do tratamento e transplante pulmonar, é registrada em cada ciclo.

Os anos residuais de vida incrementais (ou seja, anos desde a entrada no modelo) estão representados pela área entre as duas curvas de sobrevida, enquanto a sobrevida média incremental será representada pela distância entre as duas curvas no ponto em que 50% de cada coorte tiver falecido.

9.1.5 Desfechos de saúde

O desfecho do modelo é a sobrevida, e a eficácia da tecnologia foi estimada através da modelagem dos desfechos ppVEF1, exacerbações pulmonares e escore z do peso.

ppVEF1

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

- Aumento agudo de ppVEF1

No modelo, os pacientes em uso de ELX/TEZ/IVA apresentam um aumento agudo no ppVEF1 em comparação ao valor basal, o qual é aplicado imediatamente após 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 5. 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 5. Inputs do modelo para o aumento agudo do ppVEF1 em relação ao valor basal durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.

Genótipo	Aumento agudo 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 ≥6 anos no estudo VX21-445-124(53)
IVA	+9,3 aplicado aos 6 anos – pressuposto baseado na mudança ajustada pelo placebo em relação ao valor basal observada em pacientes com idade ≥6 anos na metanálise de IVA não-F508del (com base na estimativa agrupada de eficácia dos estudos STRIVE, ENVISION e KONDUCT) (58,59)

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

- Declínio em longo prazo de ppVEF1

As estimativas de declínio anual da função pulmonar na ausência de tratamento com um modulador da CFTR, aplicadas ao longo do horizonte temporal para MCS, foram obtidas a partir de dois estudos de mundo real e estão descritas na Tabela 6. 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 (60,61).

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 (60,61)

Tabela 6. Inputs do modelo para a variação anual dependente da idade no ppVEF1.

Idade	Taxa
6 - 8 anos	-1.12
9 - 12 anos	-2.38
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 (60,61).

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%. Taxa conservadora, frente aos resultados obtidos no Estudo VX19-445-107 (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. 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 (62).

Tabela 7. 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%

Exacerbação pulmonar

O modelo de microsimulação acompanha as exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos de eventos que são preditivos da sobrevivência em pacientes com fibrose cística (49). A ocorrência de exacerbação pulmonar em cada ciclo do modelo depende do ppVEF1 e da idade dos pacientes, a partir de uma relação derivada do Registro de Pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation* de 2004, com base em uma publicação de Goss et al. (2007) (55), na qual as taxas de exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalização aumentaram conforme o ppVEF1 diminuía. Os dados relatados foram ajustados a uma função exponencial para fornecer uma relação contínua entre as taxas de exacerbação pulmonar e o ppVEF1 (54):

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

Duas equações são aplicadas: uma para pacientes com idade entre 6 e 17 anos ($a = 8,594$; $b = 0,035$) e outra para pacientes com 18 anos ou mais ($a = 3,789$; $b = 0,026$). As 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 o ppVEF1 e sobre as exacerbações pulmonares no modelo, foram utilizadas técnicas de calibração para derivar uma razão da taxa de exacerbações para ELX/TEZ/IVA em relação ao MCS que considerasse a melhora aguda no ppVEF1. Para isso, uma coorte de pacientes foi simulada e a entrada no modelo para o efeito do tratamento sobre exacerbações pulmonares foi calibrada, de modo que a taxa relativa resultante de exacerbações pulmonares entre pacientes recebendo ELX/TEZ/IVA e aqueles recebendo apenas MCS correspondesse ao efeito do tratamento sobre exacerbações pulmonares que requerem antibióticos IV e/ou hospitalizações observado nos ensaios clínicos. Desta forma, obteve-se: 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 (39). E 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 (63–65).

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 (39). 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 (63–65)

Diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC)

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

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%, de acordo com o REBRAFC 2021 (15), e ajustado pela incidência anual de diabetes específica por idade e sexo, obtida a partir de um estudo com pacientes do registro de fibrose cística do Reino Unido durante o período de 1996 a 2005 (66), adotada devido a falta de dados nacionais.

Um estudo longitudinal conduzido em 50 clínicas de fibrose cística no Reino Unido, no qual 8.029 pacientes com idades entre 0 e 64 anos foram acompanhados. Desse total, 526 pacientes desenvolveram diabetes em um acompanhamento total de 15.010 pessoas-ano. Na ausência de estimativas de incidência específicas por genótipo, a incidência anual de DRFC derivada desse estudo foi aplicada a todos os pacientes, Tabela .

Tabela 8. Incidência de diabetes relacionada a FC por pessoa-ano.

Idade (anos)	Homem	Mulher
2-5	A incidência de diabetes não é considerada para pacientes antes dos 6 anos de idade.	
6 - 9	0,008	0,016
10 - 19	0,039	0,060
20 - 29	0,049	0,071
30 - 39	0,065	0,072
≥40	0,051	0,029

Descontinuação do tratamento

As taxas anualizadas de descontinuação do tratamento com ELX/TEZ/IVA para o período agudo (0–24 semanas), ou seja, durante a duração do ensaio clínico, foram obtidas a partir do estudo de Fase 3(56). As taxas anualizadas de descontinuação para o período pós-inicial/agudo (24–72 semanas) foram derivadas do estudo de extensão. A Tabela

apresenta as taxas anuais de descontinuação por genótipo. O modelo não assume descontinuação de ELX/TEZ/IVA após o período pós-inicial/agudo.

Após a descontinuação, os pacientes deixam de receber os benefícios do tratamento com ELX/TEZ/IVA. Os pacientes mantêm o aumento agudo em ppVEF1 alcançado até o momento da descontinuação. No período pós-agudo, o ppVEF1 de um paciente que interrompeu o tratamento passa a diminuir de acordo com os valores dependentes da idade assumidos para pacientes em MCS em cada população (ou seja, sem redução aplicada).

Tabela 9. Taxa anual de descontinuação no tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA

Genótipo, Modulador da CFTR	Pacientes iniciando tratamento com 6 anos ou mais		
	Período (semanas)	Taxa anual	Fonte
ELX/TEZ/IVA	0-24	0,054	Catellani e cols.(39)
	24-72	0,028	Estudo 125
IVA	0-24	0,015	STRIVE, ENVISION e KONDUCT) (64,65,67)
	24-168	0,014	Pressuposto baseado em dados agrupados de PERSIST e KONTINUE (68)

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, ELX/TEZ/IVA foi de 98,3% por 24 semanas (56) e para IVA foi de 96,4% por 24 semanas (63,64,69).

Após 24 semanas, foi aplicada uma taxa de adesão de 80% para refletir a adesão ao tratamento esperada em um cenário de mundo real. Essa estimativa foi baseada nos resultados de um estudo de coorte retrospectivo que analisou o impacto do ivacaftor sobre a utilização de recursos de saúde em um banco de dados administrativo dos Estados Unidos (70). 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 (64,70).

Transplante de pulmão

Os pacientes com FC são considerados elegíveis para transplante pulmonar nas seguintes condições: (a) ppVEF1 menor ou igual a 30% do previsto após broncodilatador; (b) hipoxemia em repouso: PaO₂ < 55 mmHg; (c) hipercapnia: PaCO₂ > 50 mmHg; e (d) evolução clínica com exacerbações mais frequentes e mais graves ou infecções por cepas bacterianas multirresistentes (71–73). 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.

Devido a falta de dados detalhados por fatores preditivos de um transplante pulmonar, para estimar a proporção de pacientes elegíveis que irão receber um transplante pulmonar, foi utilizada uma taxa de 24,5%, estimada com base nos dados disponíveis no Relatório Anual de 2019 do Registro Britânico de Fibrose Cística (74).

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

As consequências de receber um transplante pulmonar são refletidas no risco de morte, nos custos acumulados e nas utilidades atribuídas com base no tempo decorrido desde o transplante. Foi assumido um risco anual constante de mortalidade pós-transplante pulmonar de 14,2% no primeiro ano após o transplante e 5,4% em cada ano subsequente. Essas estimativas foram derivadas de dados de sobrevivência de 8.381 pacientes adultos com FC (todos os genótipos) que receberam transplante pulmonar entre janeiro de 1992 e junho de 2017, com uma sobrevida mediana de 9,9 anos (75).

Eventos adversos

EAs, excluindo exacerbações pulmonares, que ocorreram em uma taxa $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA e apresentaram uma diferença $\geq 1\%$ entre pacientes tratados e placebo no Estudo 102 foram selecionados para inclusão no modelo econômico (76). 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 (63–65).

A probabilidade de ocorrência de cada EA observado durante as respectivas durações dos estudos foi convertida em taxas constantes de eventos, para serem utilizadas como inputs no modelo. As taxas de EAs foram aplicadas ao longo de todo o horizonte temporal. A Tabela 10 apresenta a lista de EAs incluídos e as taxas anualizadas de ocorrência.

Tabela 10. Taxas anuais 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
Diarreia	0,224	0,294	0,259
Rash cutâneo	0,021	0,537	0,156
Rinite	0,131	0,222	0,076
Constipação	0,043	0,199	0,046

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

9.1.6 Parâmetros de custos

Custo anual do tratamento

O preço proposto para ambas as apresentações de ELX/TEZ/IVA, em comprimidos, é o mesmo já efetuado em contrato atual com o Ministério da Saúde (R\$ 35.231,28). O custo anual do tratamento com ELX/TEZ/IVA é de R\$ 459.579,47 foi calculado considerando o número total de 84 comprimidos (56+28) nas embalagens, em 365,25 dias por ano. Este preço proposto representa 66,6% de desconto sobre o PMVG 18% e 54,4% sobre o PMVG sem imposto.

O demandante considerou que os preços do ELX/TEZ/IVA não 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. Desta forma, no Brasil, de acordo com a Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, o preço do genérico não pode exceder 65% do preço máximo do originador, o modelo assume 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.

Custo anual do 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 11. 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 11. 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.

Custo gerenciamento da doença

Os custos de monitoramento da doença são incluídos no modelo para capturar o custo dos cuidados médicos rotineiros para FC, incluindo consultas, hospitalizações, prevenção de infecções, manejo de comorbidades, entre outras despesas relacionadas. Os custos de monitoramento são aplicados no modelo de acordo com a gravidade da doença, definida pelos limiares de ppVEF1: ppVEF1 > 70, ppVEF1 entre 40-70 e ppVEF1 <40. Esses custos são divididos entre custos

anuais não relacionados a exacerbações pulmonares e custos anuais relacionados a eventos de exacerbação pulmonar, garantindo que o modelo não contabilize duas vezes os custos de eventos de exacerbação. Para manter a consistência, os custos anuais considerados neste dossiê são os mesmos utilizados na avaliação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del e do ivacaftor para pacientes com variantes de gating selecionadas, ambos considerados adequados pela Conitec (50,77).

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

Feng et al. estudaram o impacto do ivacaftor nos desfechos de hospitalização relacionados à FC nos EUA (78). As taxas e os custos de hospitalização em doze meses para 143 pacientes tratados com ivacaftor entre 2012 e 2015 foram comparados antes e depois do início da terapia. A análise indicou que as hospitalizações relacionadas à fibrose cística diminuíram em 81% após o início do medicamento. Como todos os moduladores da CFTR demonstraram impacto semelhante nos eventos de hospitalização durante os ensaios clínicos e estudos de extensão em aberta, a redução nas hospitalizações foi aplicada ao custo de hospitalizações para pacientes tratados com moduladores da CFTR.

O impacto esperado dos moduladores da CFTR sobre os custos de outros medicamentos foi derivado de outro estudo de coorte retrospectivo, realizado com 84 pacientes que receberam ivacaftor entre 2012 e 2014 em um plano de saúde comercial nos EUA (23). O estudo avaliou mudanças nas exacerbações pulmonares, hospitalizações e uso de antibióticos IV nos 12 meses antes e depois do início da terapia com ivacaftor em um cenário de mundo real. Foi relatado que o uso de antibióticos IV em regime ambulatorial e de antibióticos inalados diminuiu significativamente no período pós-ivacaftor, passando de 29,8% para 16,7% (redução de 44,0%) e de 47,6% para 36,9% (redução de 22,5%), respectivamente. A redução de 22,5% no uso de antibióticos inalados observada após o início do ivacaftor foi considerada representativa da redução nos custos de tobramicina incorridos por pacientes tratados com moduladores da CFTR. No modelo, o custo total da farmacoterapia para o tratamento padrão foi de R\$ 6.098,39 e, para os moduladores da CFTR, aplicou-se uma redução de 22,5% no uso de tobramicina (os custos dos outros medicamentos, dornase alfa e pancreatina, permaneceram os mesmos com MCS).

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

<40, assumiu-se custo 10% maior, e para ppVEF1 ≥70, redução de 10% (Tabela 12).

Tabela 12. Custos anuais de gerenciamento de pacientes com FC de acordo com o grupo de tratamento

Grupo	Gravidade da doença	Custo anual internação	Custo anual ambulatorial	Custo anual com farmacoterapia	Custo médico anual total
MCS	ppVEF1 ≥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/TEZ/IVA	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

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

Hassan et al. (2016)(79), em uma revisão de prontuários de pacientes nos EUA, relataram que menos exacerbações pulmonares necessitaram de hospitalização nos 12 meses após o início do tratamento com ivacaftor, em comparação com os 12 meses anteriores ao tratamento (13% vs. 25%, p = 0,033) (79). Esses dados sugerem que os moduladores da CFTR reduzem o uso de recursos associados aos eventos de exacerbação pulmonar quando eles ocorrem. No entanto, o modelo assumiu de forma conservadora que o custo de um episódio de exacerbação pulmonar é o mesmo para um paciente recebendo ELX/TEZ/IVA e para um paciente recebendo apenas MCS, de modo a não superestimar o impacto do tratamento sobre as exacerbações pulmonares, já que a redução na taxa de eventos é acompanhada explicitamente no modelo pela melhora do ppVEF1.

A Tabela mostra o custo de um evento de exacerbação pulmonar por faixa de ppVEF1, 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. Esse procedimento não foi considerado nos custos apresentados na Tabela, para evitar dupla contagem.

Tabela 13. Custo de um evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1

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

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

Custo de transplante pulmonar

Para fins de consistência, os custos de transplante pulmonar e de monitoramento apresentados neste dossiê são os mesmos utilizados na avaliação do ELX/TEZ/IVA para pacientes com pelo menos uma variante F508del e do ivacaftor para pacientes com variantes de gating selecionadas, ambos considerados adequados pela CONITEC (50,77).

Os custos de transplante e de acompanhamento anual de pacientes transplantados foram extraídos do DataSUS. Foi realizada uma extração de dados abertos dos sistemas de informação hospitalar e ambulatorial do DataSUS (“dissemin”) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2021. Por meio de um relacionamento determinístico-probabilístico de registros, foi possível identificar pacientes com CID de FC (E84.0, E84.1, E84.8, E84.9) e CID de transplante pulmonar (Z94.2) e monitorá-los desde o procedimento cirúrgico (data índice). Para procedimentos com valor zero, foi realizada uma busca no SIGTAP para inserir os custos. Caso o procedimento não tivesse valor na Tabela SUS, foi feita uma pesquisa no Painel de Preços do Ministério da Economia em 02/02/2021, coletando o valor da unidade da compra mais recente (à época do cálculo), priorizando aquisições feitas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde.

O custo anual de acompanhamento apresentado na Tabela 14 corresponde ao custo médio anual por paciente. Devido ao pequeno número de pacientes com dados disponíveis a partir do terceiro ano, o mesmo custo de monitoramento do segundo ano após o transplante foi aplicado para todos os anos subsequentes.

Tabela 14. Custo do transplante pulmonar e do acompanhamento dos transplantados.

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

Custo por eventos adversos

Para estimar os custos de eventos adversos, foram considerados os valores dos procedimentos disponíveis no Sigtap, ponderados pela taxa anualizada em que ocorrem em cada faixa etária, conforme mencionado anteriormente na subseção de eventos adversos, Tabela . 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 (50).

Tabela 15. Custo 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
Custo total (por paciente/ano)		R\$ 117,88	R\$ 117,88	R\$ 225,00	R\$ 225,00	R\$ 102,97	R\$ 102,97	

9.1.7 Parâmetros de utilidades e pressupostos assumidos

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 (50). Um fator de correção de 0,95 foi calculado utilizando o método multiplicativo sobre a utilidade média das populações do Brasil e do Reino Unido. Esse fator foi aplicado às utilidades provenientes do modelo de regressão e ao estado de transplante pulmonar (48). 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.

Solem et al. (80,81) estimaram uma equação que define a relação entre a utilidade (escores do instrumento EQ-5D) e dois fatores de risco: o ppVEF1 e a ocorrência de exacerbações pulmonares. A relação estimada é a seguinte:

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

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

No pôster apresentado na 21ª Conferência Internacional Anual da ISPOR (2016), os autores mostraram as estimativas de parâmetros para o Reino Unido e EUA. Os resultados dessa análise, utilizados neste estudo de avaliação econômica, estão apresentados na Tabela . A análise foi corrigida para o cenário nacional, utilizando o valor de EQ-5D estimado para o Brasil, aplicando ao final do cálculo de utilidade um fator de correção de 0,95, calculado como média da razão entre os valores do Brasil e os valores do Reino Unido em cada faixa etária (48).

Tabela 16. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação da utilidade

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

Desutilidade devido a exacerbação pulmonar

O modelo econômico aplica uma desutilidade de 0,07 à ocorrência de uma exacerbação pulmonar que requer tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalização, com base na redução observada na utilidade do EQ-5D para cada evento entre os pacientes do estudo pivotal com ivacaftor. Cada exacerbação é considerada com duração de 30 dias, com base na média observada nos dois braços de tratamento do estudo STRIVE (81). O valor não foi ajustado para o Brasil, pois reflete a mudança absoluta entre estágios de saúde.

Utilidade incremental específica do tratamento

A atribuição de escores de utilidade com base em ppVEF1 e exacerbações pulmonares pode não capturar 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 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. Este modelo capturou esses benefícios incorporando um incremento específico de utilidade, ou seja, um aumento na utilidade além do previsto com base no ppVEF1 para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA.

A magnitude desse incremento foi derivada de análises pós-hoc nas quais o algoritmo de pontuação preferencial CFQ-R-8D foi usado para calcular utilidades a partir dos dados do CFQ-R coletados nos estudos clínicos de ELX/TEZ/IVA em pacientes ≥ 12 anos com genótipo F/MF (82). Este estudo foi escolhido porque permite estimar diretamente o benefício ajustado pelo placebo no CFQ-R-8D e porque foi desenhado para demonstrar o efeito do ELX/TEZ/IVA em um único alelo F508del-CFTR, permitindo extrapolação para outros genótipos (83).

As análises pós-hoc do estudo (82) mostraram que ELX/TEZ/IVA melhorou substancialmente os valores de utilidade do CFQ-R-8D em comparação ao placebo (84). 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 (82). Esse valor representa o benefício adicional proporcionado por ELX/TEZ/IVA além do ganho previsto pelo ppVEF1. Isso representa o benefício de utilidade proporcionado por ELX/TEZ/IVA além daquele fornecido com base na melhora observada em ppVEF1 (257).

As análises pós-hoc do TRAJECTORY IA2 também demonstraram melhora substancial nos valores de utilidade CFQ-R-8D com ELX/TEZ/IVA em relação ao início do estudo. A média da utilidade no início do estudo foi de 0,7395 e a média pós-início foi de 0,8289. Em um modelo de efeitos mistos para medidas repetidas, ajustado para o impacto do ppVEF1 na

utilidade, o benefício específico de utilidade associado ao ELX/TEZ/IVA foi de 0,0894 (IC95%: 0,0726; 0,1063). Assim, o modelo econômico assume que um paciente tratado com ELX/TEZ/IVA terá um escore de utilidade 0,0894 unidades maiores do que o de um paciente com o mesmo valor de ppVEF1 que esteja recebendo apenas MCS (85). 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.

No entanto, esta utilidade incremental pode superestimar o benefício, uma vez que a capacidade respiratória esta diretamente correlacionada aos benefícios extra respiratórios e já estaria captada pelo modelo que usa como base da eficácia o ppVEF1.

Utilidade após transplante pulmonar

As premissas para a utilidade pós-transplante pulmonar são baseadas nos resultados publicados por Whiting et al, (2014) (54), que calcularam valores ponderados de utilidade pelo EQ-5D para pacientes pós-transplante pulmonar, independentemente do tratamento prévio e do estado clínico antes do transplante, com base no estudo transversal conduzido por Anyanwu et al. (2001) (86). Os autores analisaram as medidas dos pacientes que receberam transplante pulmonar bilateral no estudo de Anyanwu et al. (2001)(86), pois esses pacientes foram considerados mais propensos a ter FC (231). O número de meses desde o transplante foi utilizado para ponderar os valores médios de utilidade medidos em diferentes períodos após o transplante pulmonar bilateral. O valor resultante de utilidade pelo EQ-5D para pacientes pós-transplante pulmonar foi de 0,81. O fator de correção de 0,95 foi aplicado para ajustar esse valor ao Brasil, resultando em uma utilidade de 0,78, aplicada a todos os pacientes pós-transplante pulmonares (87).

Utilidade dos cuidadores

Em alguns cenários foi utilizado pelo demandante o cuidado diário de pessoas com fibrose cística, pois há o pressuposto de que há carga considerável sobre seus cuidadores e familiares (88–90).

Esta utilidade dos cuidadores, na perspectiva do SUS, mesmo entendendo que os cuidadores podem ter perda da qualidade de vida no processo do cuidado aos pacientes com FC, não deve ser considerada dado a perspectiva da incorporação.

Análise de cenários

Três cenários alternativos ao cenário base foram propostos pelo demandante:

Cenário base ((5,0% para custos e 5% para desfechos em saúde, sem utilidade incremental dos cuidadores);

1. Sem desconto para custos ou resultados em saúde;

2. Desconto diferencial (5,0% para custos e 1,5% para desfechos em saúde);
3. Desconto diferencial (3,5% para custos e 1,5% para desfechos em saúde).

Seguindo as recomendações das diretrizes nacionais, o cenário adequado a ser considerado é o cenário base que mantém o desconto de 5% para custos e resultados em saúde, sem considerar a utilidade dos cuidadores.

9.1.8 Análise de sensibilidade

As incertezas nos parâmetros do modelo econômico foram exploradas por meio análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os parâmetros foram variados sistematicamente para avaliar sua influência nos resultados.

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

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 (LCI2.5) 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
Lupas e cols., 2024	The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo
Fainardi e cols., 2024	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with Cystic fibrosis and rare mutations	Tipo de estudo
Heching e cols., 2024	Treatment effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on people with Cystic fibrosis heterozygous for 3849+10kbC->T and a class I variant	Tipo de estudo
Canan e cols., 2024	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Effectiveness in N1303K Variant in Adult People With Cystic Fibrosis.	Tipo de estudo

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 3.

Análise de sensibilidade determinística

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

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 (LCI2.5) 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
Lupas e cols., 2024	The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo
Fainardi e cols., 2024	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with Cystic fibrosis and rare mutations	Tipo de estudo
Heching e cols., 2024	Treatment effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on people with Cystic fibrosis heterozygous for 3849+10kbC->T and a class I variant	Tipo de estudo
Canan e cols., 2024	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Effectiveness in N1303K Variant in Adult People With Cystic Fibrosis.	Tipo de estudo

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 3.

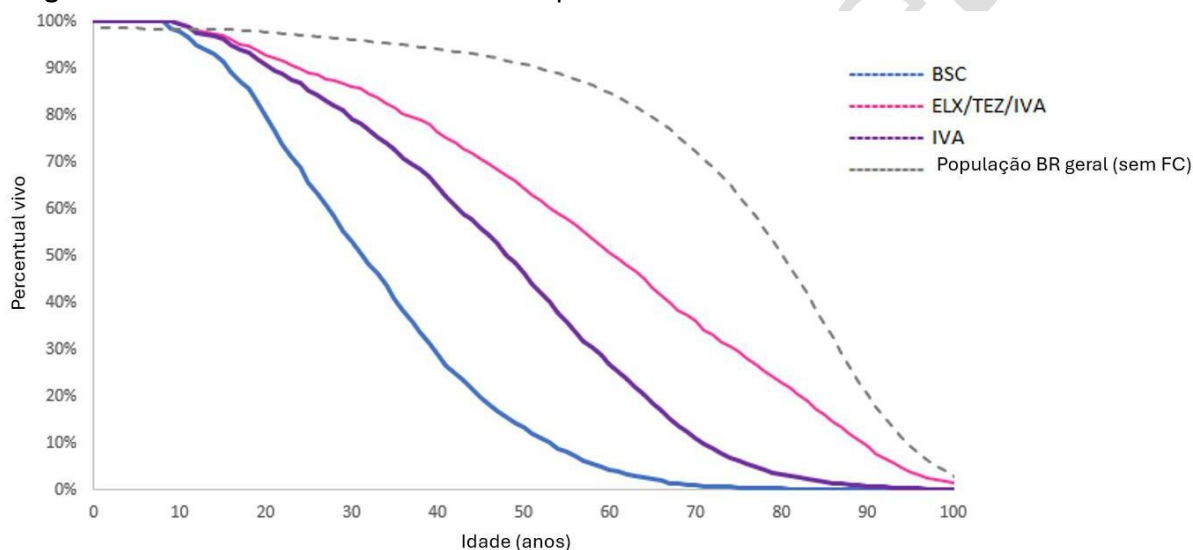
9.1.9 Análise de dados

Sobrevida

A intervenção com ELX/TEZ/IVA em pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva, apresenta resultados de anos de vida adicionais em comparação ao MCS.

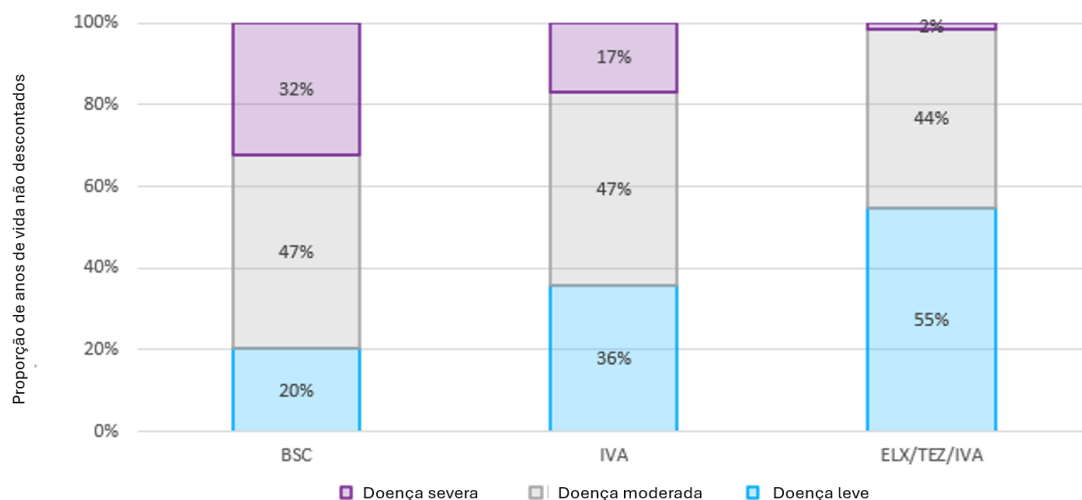
A análise mostrou que o ELX/TEZ/IVA proporcionou um aumento médio de 21,2 anos (36,6 vs. 15,4) sem desconto e 12,4 anos (25,6 vs. 13,1) com desconto em relação ao MCS; e 10,8 anos (36,6 vs. 25,8) sem desconto e 5,6 anos (25,6 vs. 20,0) com desconto em relação ao ivacaftor, Figura 14. O modelo mostrou que pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA podem alcançar até 60,4 anos de vida, cenário bem otimista frente a história natural da doença.

Figura 14. Curvas de sobrevida modeladas por tratamento



Além da sobrevida, o modelo também identificou que devido a melhora na função pulmonar, os indivíduos ficam 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 15.

Figura 15. Anos de vida residuais distribuídos por categorias de ppVEF1 para todos os tratamentos.



9.1.10 RESULTADOS

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 .

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. 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.

Tabela 17. Resultados por genótipo para ELX/TEZ/IVA vs. MCS

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

Legenda: 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

Além do cenário base, o demandante apresentou cenários alternativos que consideram descontos diferentes do custo e dos resultados em saúde. No entanto, a diretriz de avaliação econômica atual, discute a possibilidade de descontos diferenciados em cenários específicos, principalmente, quando o benefício não é identificado de forma imediata como exemplo, as vacinas. Desta forma, estes cenários alternativos apresentados devem ser observados com ressalva, Tabela .

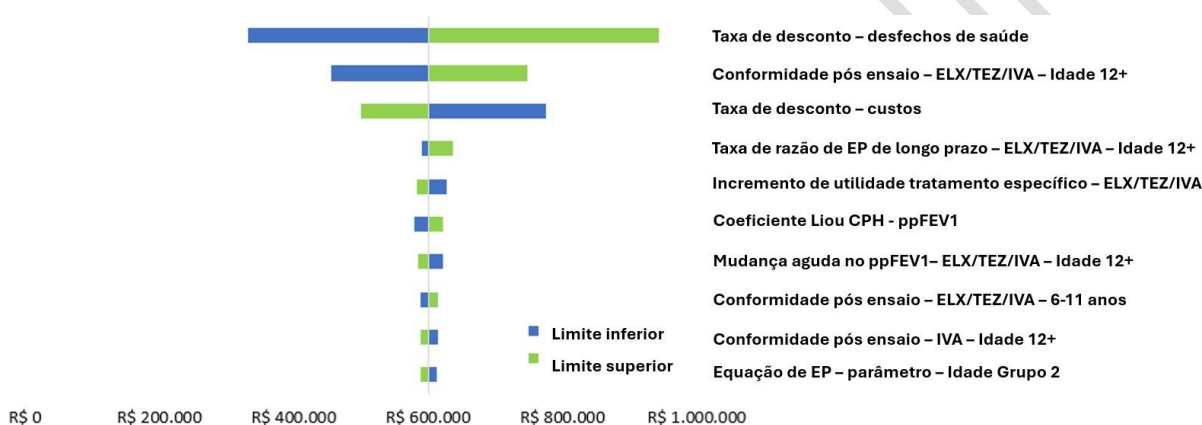
Tabela 18. Razão de custo-efetividade incremental, com cenário base e alternativos

Cenários	Mediana de sobrevivida (anos) com ELX/TZ/IVA	Anos de vida incrementais (sem desconto)	AVAQ Incremental (desconto)	Custo total incremental (R\$) (com desconto)	RCEI (R\$/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

Legenda: RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Na análise determinística univariada, os parâmetros que apresentaram maior impacto na RCEI foram: a variação da taxa anual de desconto (entre 0% e 5%) seguida da adesão ao tratamento com ELX/TEZ/IVA (entre 60% e 100%). Além disso, os resultados também se mostraram sensíveis às variações no efeito do tratamento de longo prazo sobre o ppVEF1, bem como sobre as exacerbações pulmonares, Figura 16. Outros parâmetros analisados se encontram na Tabela .

Figura 16. Gráfico de tornado da análise de sens. determinística para ELX/TEZ/IVA vs MCS (população ponderada)



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

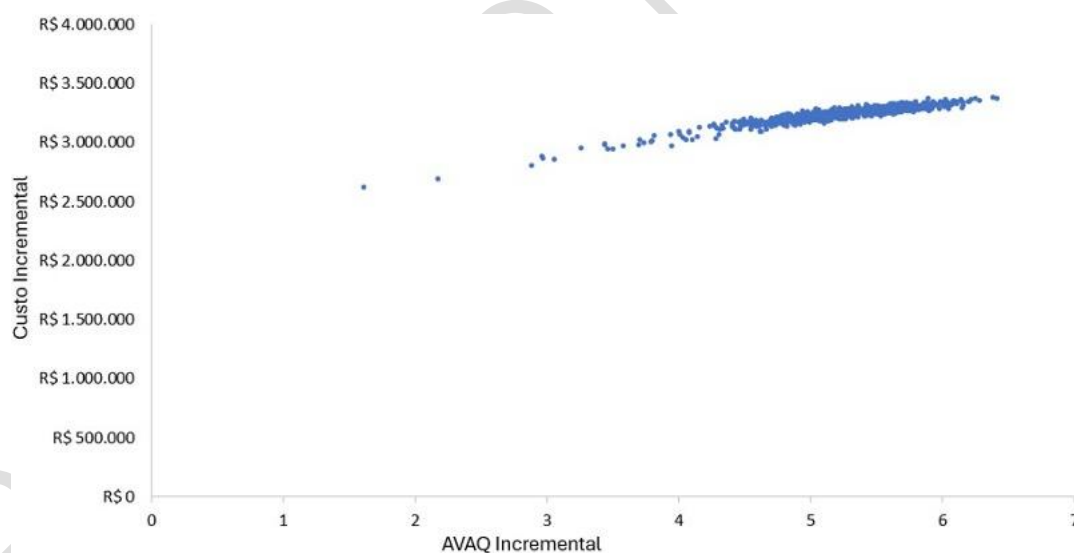
Tabela 19. Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS - população ponderada

Variável	RCEI (Custo/AVAQ)		
	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto – Desfechos 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
Coefficiente 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

Na análise de sensibilidade probabilística, todas as 1.000 simulações ficaram no quadrantes superior-direito, com 100% das simulações incrementais, e acima do limiar de R\$ 120 mil/QALY,

Figura 17. Como o custo do medicamento é o principal componente do custo total, para que a tecnologia fique dentro do limiar de custo efetividade, seria necessário um desconto de aproximadamente 75% sobre o valor proposto.

Figura 17. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA versus MCS – população ponderada



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

Considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec para doenças raras, o tratamento com ELX/TEZ/IVA não é custo-efetivo na perspectiva do SUS, independentemente do limiar de disposição a pagar (um a três vezes o valor de referência), para o desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade de vida. Seria necessário que o

preço da tecnologia avaliada fosse reduzido em 75% (R\$ 7.900) do preço incluído nesta análise de R\$ 35.231,28 para estar dentro do limiar estabelecido pela Conitec para QALY ganho (RCEI de R\$ 120.000/QALY).

O modelo de custo-efetividade utilizado na presente análise possui a mesma estrutura daquele considerado adequado para a tomada de decisão na avaliação de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del e que também teve validação em outras agências de incorporação em sistemas de saúde, e, portanto, tem validade de face e carrega as mesmas incertezas da análise anterior. A maior incerteza dos resultados está na modelagem de dados para popular o modelo, pois a evidência é de baixa certeza e a eficácia do estudo é um desfecho intermediário que foi utilizado para modelar a sobrevivência ao longo do modelo, e este dado permeia e impacta o modelo de forma significativa como mostra a análise de sensibilidade.

Por outro lado, este é um cenário desafiador, já que se trata de doença rara e ensaios clínicos que contenha a população, com tantas variações genéticas são sempre desafiadores.

10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com fibrose cística portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva, com idade igual ou superior a 6 anos. Como comparador, foi utilizado o MCS, disponível no SUS. No **Quadro 6** estão descritas as principais características dessa análise.

Quadro 6. Características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Especificação	Comentário
Modelo analítico	Análise de impacto orçamentário	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
População-alvo	Pacientes com fibrose cística portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva, com idade igual ou superior a 6 anos	Adequado
Intervenção	ELX/TEZ/IVA com MCS	Adequado
Comparadores	MCS disponível no SUS e recomendado no PCDT de Fibrose Cística. Ivacaftor para pacientes com variante gating, em combinação com MCS disponíveis no SUS	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
População estimada	Método epidemiológico: 1º ano (2027): 389 5º ano (2031): 461	Adequado (Método epidemiológico)
Estimativa de custos	Método epidemiológico (Cenário 2): Ano 1: R\$ 49.284.896,94	Adequado (Método epidemiológico)

	Acumulado de 5 anos: R\$ 346.349.256,84	
Market share	Cenário 1: 85%, 90%, 95%, 100%, 100% Cenário 2: 100% do 1º ao 5º ano	Adequado (Cenário 2)
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade univariada	Adequado
Software	Excel®	Adequado

10.1 Perspectiva

A análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

10.2 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos (2027-2031).

10.3 População elegível

O REBRAFC é a principal fonte de informação sobre o tamanho da população com fibrose cística no país. Em junho de 2025, foi publicado um relatório (APÊNDICE 4) com a caracterização genética da população com fibrose cística, de acordo com a elegibilidade para moduladores da CFTR. Para ser incluído nesse relatório, o paciente não deveria ter registro de óbito ou transplante pulmonar e deveria ter pelo menos um dado de acompanhamento inserido nos últimos três anos. A Tabela apresenta o número total de pacientes com pelo menos uma variante não-F508del responsiva, de acordo com faixa etária.

Tabela 20. 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

O registro de pacientes pode não capturar todos os pacientes elegíveis para tratamento, como foi visto na análise de demanda aferida na incorporação do ELX/TEZ/IVA para a população com idade igual ou maior que 6 anos de idade, que utilizou o REBRAFC como referência para estimar os potenciais pacientes elegíveis para a solicitação. No Brasil, isso pode acontecer porque alguns pacientes são tratados fora dos centros de referência, além de elevada demanda

assistencial enfrentada pelos profissionais de saúde. Assim, para estimar a proporção de pacientes não capturados pelo REBRAFC, foi feita uma comparação entre pacientes com 6 anos ou mais e pelo menos uma variante F508del, segundo o REBRAFC, e a população atualmente em tratamento segundo o DataSUS.

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

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

Tabela 21. Cálculo do fator de ajuste

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

Legenda: GBEFC, 2025 (25) 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 22**).

Tabela 22. 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 e por demanda aferida (52). 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) (91). Utilizando a estimativa epidemiológica, estima-se que em 2027, primeiro ano do modelo, haverá 389 pacientes elegíveis ao tratamento com ELX/TEZ/IVA.

Tabela 23. 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 o envelhecimento da população ao longo do horizonte temporal para entrada e saída do modelo (15,92–96). Essa estratégia assume uma postura conservadora, não incorporando óbitos para crianças menores de 5 anos, e aplica fatores de ajuste populacional para refletir a realidade do acesso ao tratamento. Os ajustes incluem:

Taxa de utilização dos serviços de saúde, derivada de dados do DataSUS: para estimar essa taxa, foi analisada a relação entre o número total de pacientes com FC com 6 anos ou mais, 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, 64%,67%, 69%, 72% e 75%, respectivamente.

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), 92%, 94%, 95%, 97% e 99%, respectivamente (15,25).

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

10.4 Estimativa de recursos e custo

O custo anual do tratamento, considerando o desconto, está descrito na subseção Custo anual do tratamento da seção análise de custo-utilidade.

10.5 Custo de tratamento por paciente

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 (50). 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 (APAC) 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. De acordo com o Contrato nº 19/2026, firmado pelo Ministério da Saúde, por intermédio do Departamento de Logística em Saúde (DLOG), o valor por unidade do ivacaftor (150mg) é de R\$ 927,62 reais, com custo 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 (97).

Como discutido em mais detalhes na subseção Atualização das características dos pacientes da seção análise de custo-utilidade, dados de uma extensão aberta indicaram uma redução de 90% na taxa de declínio do ppVEF1 em relação aos pacientes em MCS (116). Para esta análise de impacto orçamentário, esse valor para a taxa de declínio da função foi utilizado para reduzir o custo do MCS associado ao uso de ELX/TEZ/IVA, Tabela . A mesma redução na utilização de recursos de saúde foi adotada na de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del (50).

Tabela 24. Uso de recursos em saúde considerados na análise de impacto orçamentário

Recursos	Valor
MCS	R\$ 212.840,13
MCS + IVA	R\$ 112.805,27
MCS + ELX/TEZ/IVA	R\$ 21.284,01

10.6 Cenários – Difusão da tecnologia e taxa de descontinuação

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

Ambos os cenários são comparados a uma linha de base na qual o ELX/TEZ/IVA não está disponível, e todos os pacientes elegíveis continuam recebendo apenas MCS durante todo o período de análise de cinco anos. Para análise do impacto orçamentário, considerou-se dois cenários para a difusão da tecnologia.

O Cenário 1 considera uma abordagem mais gradual para a adoção. Aqui, a incorporação do ELX/TEZ/IVA avança em um ritmo mais lento, refletindo possíveis barreiras do mundo real, como desafios logísticos, hesitação por parte dos prescritores ou limitações de acesso dos pacientes. Esse cenário oferece uma perspectiva mais conservadora sobre a penetração no mercado ao longo do tempo, Tabela 25.

O Cenário 2 pressupõe adoção total, com 100% da população elegível migrando para ELX/TEZ/IVA até o final do primeiro ano. Isso reflete a expectativa de adoção com base no feedback inicial de profissionais de saúde e pacientes. A previsão é que a adoção aumente 25% a cada trimestre, atingindo a adoção completa a partir de outubro e permanecendo em 100% ao longo de todo o horizonte temporal, Tabela 26.

Tabela 25. Cenário 1 de market share com introdução de ELX/TEZ/IVA

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	62,5%	39,0%	16,0%	8,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Ivacaftor	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%

Tabela 26. Cenário 2 de market share com ELX/TEZ/IVA

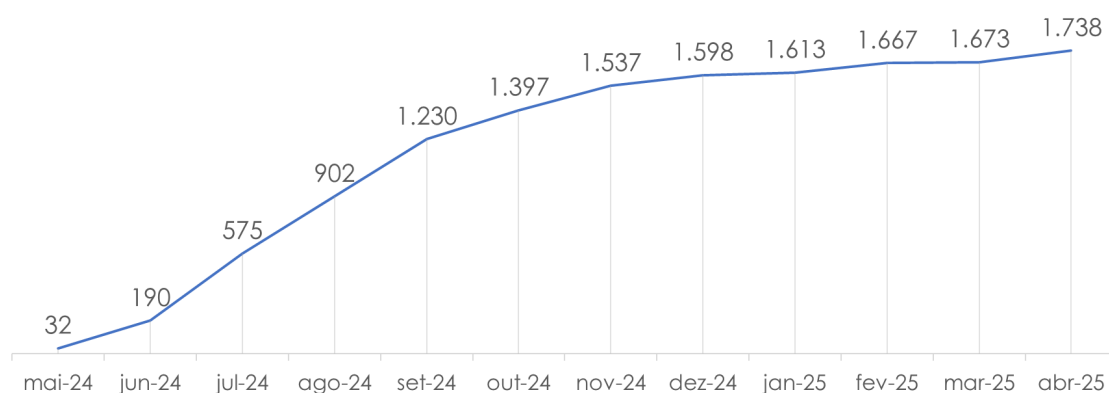
Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	62,5%	43,0%	20,0%	0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Ivacaftor	12,5%	7,0%	5,0%	0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%
ELX/TEZ/IVA	25,0%	50,0%	75,0%	100,0%	95,0%	95,0%	95,0%	95,0%

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 (39). A taxa de descontinuação para ivacaftor é derivada de uma síntese de dados de três estudos clínicos pivotais: STRIVE, ENVISION e KONDUCT (63,64,69).

A Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) (APÊNDICE 5), analisou o período de maio de 2024 a abril de 2025, e levantou os dados de analisou a evolução mensal do número de pacientes com registro de retirada do Trikafta® que mostrou crescimento rápido nos primeiros meses após o início da dispensação no SUS, seguido de desaceleração desse ritmo ao final do primeiro ano analisado. O número de pacientes com registro mensal passou de 32, em maio de 2024, para 1.738, em abril de 2025, sugerindo expansão acelerada da utilização no período inicial, 80% nos primeiros 6 meses, com aparente tendência de estabilização nos meses mais recentes do total de 1738 pacientes até abril de 2025 que completou um ano de dispensação, Figura 18.

Figura 18. Número de pacientes com registro de retirada do Trikafta® no SUS, por mês de competência (mai/2024 a abr/2025).



Fonte: Sabeis, 2025 (Apêndice 6)

10.7 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas, nas quais um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes.

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 e Tabela 28.

Tabela 27. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método de demanda aferida

Parâmetros	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de declínio 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

Tabela 28. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método epidemiológico

Parâmetros	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de declínio 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
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

10.8 Resultados

Por uma abordagem epidemiológica de dados de 2023, estimou-se que 5.155 pessoas com fibrose cística em 2023 com acesso ao SUS e genotipagem realizada. Neste mesmo ano de 2023, no relatório de incorporação do ELX/TEZ/IVA foi estimado que 1.703 pacientes com idade igual ou maior que 6 anos de idade com pelo menos um gene F508del estariam elegíveis para o tratamento, com base em dados de registro do REBRAFC e o demandante estimou que haveria uma dispersão da tecnologia de 54% no primeiro ano. No entanto, um estudo que utilizou dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) do Ministério da Saúde (MS), identificou que neste após a incorporação, entre o período de maio de 2024 a abril de 2025, correspondente ao primeiro ano de registros de dispensação do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®) no Sistema Único de Saúde (SUS) o medicamento foi utilizado por 2.148 pacientes no SUS, o dobro do estimado pelo demandante, gerando um impacto orçamentário muito maior do que foi estimado na análise de impacto orçamentário. Desta forma, o método de estimativa epidemiológica é o mais adequado para a análise.

Com base nas estimativas populacionais obtidas pelo método epidemiológico, e aplicando o market share encaminhado pelo demandante, foram definidos três cenários: o cenário atual (sem a intervenção), Tabela, o Cenário 1 (com a intervenção),

Tabela e o Cenário 2 (com a intervenção), Tabela. As estimativas do número total de pacientes para cada ano em cada cenário são apresentadas nas tabelas correspondentes.

Tabela 29. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA)

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	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

Tabela 30. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA)

Cenário 1	Ano 1				Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	T1	T2	T3	T4				
MCS	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

Tabela 31. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA)

Cenário 2	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

A Tabela 32 mostra o resultado do impacto orçamentário incremental do cenário 1 e 2 pela estimativa epidemiológica. Como a taxa de difusão identificada pela Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) foi acelerada e mais de 80% da difusão ocorreu nos primeiros 6 meses de acesso, Figura 18, o cenário 2 da estimativa epidemiológica deve ser considerada como a mais próxima do verdadeiro impacto incremental que a tecnologia pode causar em caso da tecnologia ser incorporada ao SUS.

Tabela 32. 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 epidemiológico

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 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 a população estimada pelo método epidemiológico, os resultados do impacto orçamentário no Cenário 2 alcançou o valor de R\$ 49.284.896,94 no primeiro ano, totalizando R\$ 346.349.256,84 em 5 anos.

Com objetivo de variar cenários e melhor entendimento dos impactos de uma possível incorporação da tecnologia, uma análise de impacto orçamentário também foi realizada para a população estimada pelo método de demanda aferida, 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 2 orçamentário no Cenário 2 alcançou o valor de R\$ 49.452.890,76 no primeiro ano, totalizando R\$ 320.128.174,89 em 5 anos.

Tabela 33. 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 em 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

O demandante fez solicitação de incorporação para a população de pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante não-F508del responsiva, e caso o ELX/TEZ/IVA seja incorporado para ambas as demandas, o demandante ofereceu um desconto adicional de 1% sobre o preço atual/proposto.

Desta forma, os resultados do impacto orçamentário com o desconto adicional são mostrados na Tabela , para o método epidemiológico. Como o desconto foi de 1%, os resultados do impacto orçamentário no Cenário 2 alcançou o valor não muito menor que sem desconto, R\$ 48.181.965,47 no primeiro ano, e de R\$ 337.699.455,70 no acumulado de 5 anos.

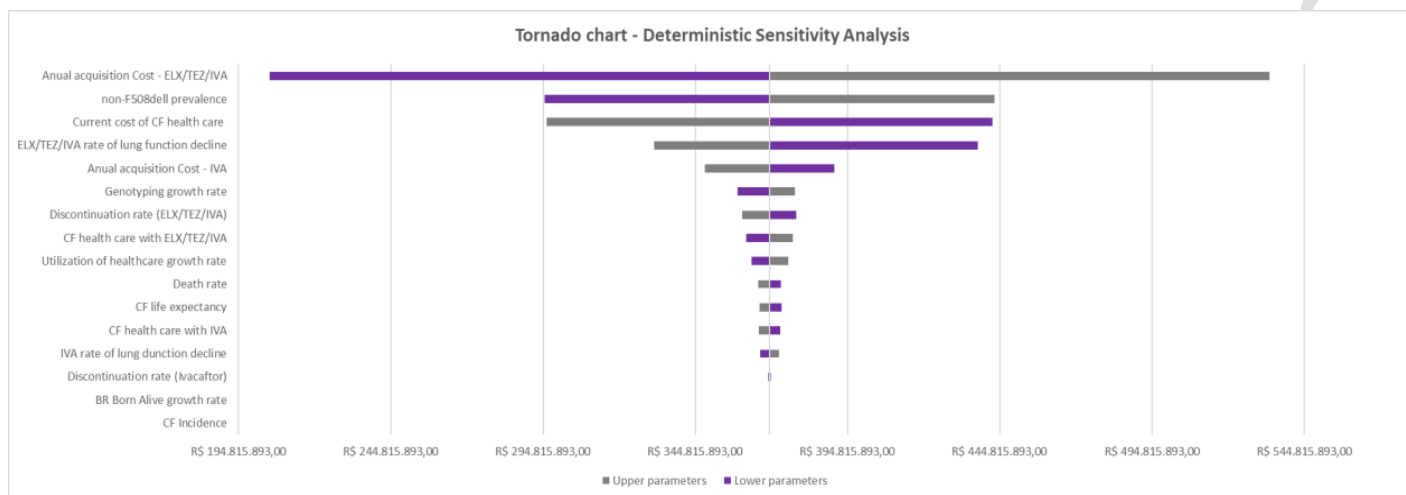
Tabela 34. Impacto orçamentário do ELX/TEZ/IVA para pacientes portadores de pelo menos uma variante não-F508del responsiva e com idade igual ou superior a 6 anos, considerando a população estimada pelo método epidemiológico - desconto adicional de 1%.

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 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

Análises de Sensibilidade e Cenário

Os resultados indicaram que o parâmetro com maior impacto sobre o impacto orçamentário foi o custo anual de aquisição do ELX/TEZ/IVA, seguido da prevalência. O gráfico de tornado apresentados na Figura 19, ilustra a magnitude da influência de cada parâmetro sobre o resultado da análise.

Figura 19. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método epidemiológico.



Limitações e Suposições

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 relatório de recomendação nº 844, como foi detectado pela Sabeis, o método epidemiológico e o cenário 2 de difusão de 100% no primeiro ano foi considerado a mais adequada para estimar o verdadeiro impacto orçamentário incremental da tecnologia, se incorporada ao SUS.

Conclusões

A análise de impacto orçamentário estimou que no primeiro ano, 390 indivíduos devem fazer uso da tecnologia, e que este número deve aumentar para 461 indivíduos ao longo de 5 anos. Esta demanda pela tecnologia, se incorporada, terá um impacto orçamentário incremental de R\$ 49,3 milhões no primeiro ano, totalizando R\$ 346,4 milhões em 5 anos.

11 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em abril de 2026 nas seguintes agências internacionais de ATS: CDA-AMC (*Canada's Drugs Agency*) (Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Reino Unido), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (Austrália) e SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (Escócia). Os resultados encontrados são apresentados a seguir.

Quadro 7. Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Recomendação
CDA-AMC	Canadá	Recomendação favorável ao uso de ELX/TEZ/IVA para tratamento de pacientes com FC que apresentam uma variante não-F508del responsivas em pacientes com idade a partir de dois anos.
PBAC	Australia	Recomendação favorável a ampliação de uso de ELX/TEZ/IVA para tratamento de pacientes com FC que apresentam uma variante não-F508del responsivas em pacientes com idade a partir de dois anos.
SMC	Escócia	Não há análise para esta população de pacientes com idade igual ou superior a 2 anos que tenham pelo menos uma variante F508del
NICE	Reino Unido	Não há análise para esta população de pacientes com idade igual ou superior a 2 anos que tenham pelo menos uma variante F508del

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; CDA-AMC: *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du canada*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

12 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da Anvisa, *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com idade igual ou superior a 6 anos, com fibrose cística (FC) e pelo menos uma variante não-F508del do gene CFTR (regulador de condutância transmembrana, do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) responsiva à terapia tripla (97-100). As buscas datam de fevereiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E84 (99).
- (2) *ClinicalTrials*: Search Details: *cystic Fibrosis \{CF\} | Not yet recruiting, recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies | Child (birth - 17) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies* (97).
- (3) *Cortellis*: *current development status (Indication (Cystic fibrosis) Status (launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical or phase 2 clinical) Date (between 01-Jan-2021 AND 05-Feb-2026))* (98).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada; e tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S.*

Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (100-102).

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da fibrose cística (Portaria conjunta Saes/Secetics nº 5, de 30 de abril de 2024) e aquelas avaliadas recentemente pela Conitec (103,104).

Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no horizonte considerado nesta análise para tratamento de pessoas com FC. (Tabela 35).

Tabela 35. Medicamentos para o tratamento de pessoas maiores de 6 anos de idade com FC e pelo menos uma variante não-F508del do gene CFTR responsiva à terapia tripla.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Fases dos estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise.	Recomendação de agência de ATS
Vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor	Modulador CFTR	Oral	3	FDA (2024) EMA (2025)	CDA - favorável
SPL84-23	Modulador CFTR	Inalatória	2	-	-

Legenda: CFTR - regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde; FDA – U.S. Food and Drug Administration; EMA – *European Medicines Agency*; CDA - *Canada's Drug Agency*; Nice - *National Institute for Health and Care Excellence*

Vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor (Vnz-tez-deut), associação de moduladores de CFTR, de uso oral, registrado na FDA para pessoas com mais de 6 anos de idade que apresentem **pelo menos uma variante no gene CFTR que seja responsiva com base em dados clínicos e/ou in vitro** ou que resulte na produção da proteína CFTR (105). Na EMA, o registro é de 2025 e a indicação é para pessoas com mais de 6 anos que têm pelo menos uma mutação que **não seja de classe I, na qual não há produção da proteína CFTR** (106). A Canada's Drug Agency recomendou o uso e reembolso da tecnologia para pacientes com 6 anos de idade com mutação responsiva no gene CFTR, mediante observância de algumas condições clínicas (107). Ademais, importa informar que o fabricante do vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor é o mesmo do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, tecnologia demandada neste relatório, e que não foi identificada avaliação de registro do vnz-tez-deut na Anvisa, segundo o BI da Agência (108).

SPL84-23 é uma terapia genética baseada em mRNA, um oligonucleotídeo *antisense* inalatório com potencial de corrigir o *splicing* da proteína CFTR, a fim de produzir proteína funcional **em adultos** com a mutação 3849+10Kb C-para-T, **uma variante não-F508del responsiva aos moduladores CFTR**. Dados dos dois braços iniciais do ensaio clínico de fase 2, foram apresentados na Conferência Europeia de FC, em setembro de 2025, referindo que o medicamento experimental melhorou a função pulmonar, medida pelo VEF₁, e que não houve eventos adversos graves entre os participantes. A estimativa de conclusão da pesquisa era para 2025, mas atualmente o ensaio está em recrutamento para o braço do

terceiro escalonamento de dose e não foi informada nova previsão de fim. A tecnologia recebeu designação de órfã EMA (2022) e de órfã e *fast track* pela FDA (2021) (109–112).

Ainda, potenciais terapias gênicas inalatórias direcionadas ao CFTR foram identificadas no MHT, em ensaios de fase 1/2 e 2, com previsão de conclusão a partir de 2026, testadas em maiores de 18 anos de idade, inelegíveis, não respondedores ou intolerantes/contraindicados aos moduladores CFTR: **RCT2100** (droga órfã pela FDA) (113–115); **SP-101** (utilizada em combinação com doxorubicina, designada órfã pela FDA e EMA) (116–119); **BI-3720931** (120–122); e **plencifgene parvec** (dados primários divulgados em evento corporativo, ensaio de fase 3 previsto e designação órfã pela FDA) (123–125).

Relatório preliminar

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com variantes não-F508del responsivas, é baseada em um ensaio clínico randomizado, que apresentou algumas preocupações no processo de randomização, na análise do risco de viés. Os resultados mostraram que o ELX/TEZ/IVA foi bem tolerado e demonstrou melhora da função pulmonar, redução do cloro no suor, melhora na qualidade de vida, menor risco de hospitalização por infecção, mas este ensaio clínico não envolveu todos os genes que estão pleiteados nesta solicitação de incorporação. Neste sentido, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, pois é baseado em um único ensaio clínico, com tamanho de amostra pequeno e seguimento curto, mesmo entendendo que conduzir um ensaio comparativo em uma população tão rara e diversificada é desafiador. No entanto, considerando o mecanismo de ação e os dados de eficácia em estudos dos testes in vitro, espera-se que ELX/TEZ/IVA beneficie pacientes com variantes não-F508del responsivas.

A análise de custo-utilidade apresentada tem validade de face, mas a baixa certeza da evidência e da modelagem em cima dos desfechos intermediários, resulta em incerteza significativa sobre o resultado da RCEI de R\$ 610.443/AVAQs, como observado pela análise de sensibilidade chegando à uma RCEI de quase R\$ 1 milhão/AVAQ. Ainda, este valor está muito acima do atual limiar de custo-utilidade e seria necessário um desconto significativo do preço da tecnologia, na direção de sustentabilidade do SUS.

Em 2023, no Relatório Técnico nº 844, a análise do impacto orçamentário já era de mais de R\$ 1 bilhão, sendo assim, a dispersão foi subdimensionada e apresentou impacto orçamentário bem acima do projetado em 2023, o que levou a necessidade de ajustes na estimativa do impacto orçamentário para análise desta demanda da tecnologia, com projeção de impacto orçamentário incremental próximo de R\$ 50 milhões no primeiro ano e de mais de R\$ 346 milhões no acumulado de 5 anos.

14 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 21/2026 ficou aberta durante o período de 3/2/2026 a 12/2/2026 e recebeu uma inscrição. A representante informou que tem 50 anos de idade, é carioca, reside em Curitiba, é uma das poucas pessoas com fibrose cística no Brasil com essa idade, alcançada apenas por 1% dos indivíduos com a condição de saúde. Ela enfatizou que, além da sua experiência pessoal, também representa outros pacientes com variantes CFTR responsivas ao medicamento avaliado.

Ela relatou ter as mutações G85e e R334w no gene CFTR e destacou ter pleiteado o acesso ao elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor por via judicial assim que a indicação de tratamento para as variantes foi incluída na bula do medicamento pela agência estadunidense e pela Anvisa. Assim, o acesso à tecnologia lhe foi concedido judicialmente e ela começou a utilizá-la a partir de agosto de 2022.

De acordo com a participante, ainda na primeira semana de vida, ela apresentou um quadro grave de bronquiolite, que resultou na primeira de muitas hospitalizações ao longo da vida por diferentes complicações, a exemplo de pneumonia, infecções respiratórias, falta de ar e sepse. Ela informou que, aos treze anos, teve o primeiro episódio de hemorragia pulmonar maciça, sendo seguido de outras complicações, a exemplo das lesões pulmonares irreversíveis.

A representante falou sobre a dificuldade de obtenção do diagnóstico adequado, sendo comuns suspeitas de asma, de bronquite asmática, de bronquite deformante difusa e de tuberculose. Segundo ela, o diagnóstico de fibrose crítica ocorreu em 2003, quando ela tinha 27 anos de idade. Na ocasião, foi encaminhada para tratamento em um centro de referência no Rio de Janeiro, contudo, o uso dos recursos terapêuticos disponíveis no SUS e na rede privada não foram suficientes para conter a progressão da doença e a piora do seu estado de saúde físico e emocional, o que também impactou negativamente o seu grupo familiar.

Entre 2003 e 2022, em virtude de complicações, ela informou ter passado por 35 hospitalizações com duração de pelo menos 15 dias cada uma. Nesse período, além das dores, da ocorrência de distúrbio ventilatório severo e da diminuição significativa da função pulmonar, registrou eventos de trombose e de perda de veias causada pelas recorrentes infusões medicamentosas, havendo necessidade de utilização de um cateter totalmente implantável sob a pele para facilitar o acesso venoso e a administração de antibióticos. Ademais, ela apontou o comprometimento da realização de atividades cotidianas, tais como tomar banho, escovar os dentes e pentear os cabelos.

A participante salientou que, partir de agosto de 2022, com o uso do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, teve redução do volume de secreções, melhora da função pulmonar, dos níveis de sal no suor e de sintomas como tosse, falta de ar e distúrbio ventilatório obstrutivo. No mais, ela relatou que atualmente, com a melhora do estado de saúde, consegue desenvolver suas tarefas cotidianas normalmente, tendo sido possível incluir atividades físicas intensas na rotina.

Ao ser questionada por membros do Comitê de Medicamentos sobre intubação durante as internações, ela respondeu nunca ter realizado o procedimento. Quando perguntada sobre eventos adversos da tecnologia avaliada, reportou a ocorrência de coceira no couro cabeludo e nas axilas no início do tratamento, informando que houve controle com o uso de antialérgicos. -Por fim, ela pontuou a importância da rede familiar no cuidado à pessoa com fibrose cística, contudo, também destacou a relevância da autonomia da pessoa com a condição de saúde para realizar suas atividades cotidianas, o que está relacionado ao controle da doença e à melhora do bem-estar físico e emocional.

O vídeo da 29ª Reunião Extraordinária pode ser acessado [aqui](#).

15 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 29ª Reunião Extraordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica elaborada pelos pareceristas do relatório, os membros do Comitê de Medicamentos discutiram a ampliação de uso do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 6 anos e pelo menos uma variante não-F508del do gene CFTR que seja responsiva ao medicamento. Discutiu-se que as evidências clínicas sugerem benefício clínico da tecnologia na população avaliada, embora haja incerteza quanto à magnitude do efeito.

Foram apresentados dados de monitoramento do uso da tecnologia no SUS, demonstrando melhora clínica dos pacientes, mas também número de usuários e gastos superiores às estimativas realizadas na incorporação anterior da tecnologia, evidenciando subestimação da população elegível. Os especialistas destacaram melhora relevante da qualidade de vida, função pulmonar e sobrevida dos pacientes, incluindo aqueles com variantes raras, além da importância das evidências de vida real e dos testes funcionais para identificação de variantes potencialmente responsivas.

Os membros do Comitê debateram ainda os resultados econômicos apresentados, que demonstraram elevada razão de custo-efetividade incremental e impacto orçamentário expressivo para o SUS. Adicionalmente, discutiram-se alternativas para mitigação do impacto orçamentário, incluindo propostas de desconto, acordos financeiros e acordo de compartilhamento de risco. Parte dos membros manifestou posicionamento desfavorável à ampliação de uso naquele momento, em razão das preocupações relacionadas à sustentabilidade do SUS e à necessidade de propostas comerciais mais vantajosas. Por outro lado, outros membros destacaram questões de equidade no acesso ao tratamento entre diferentes grupos de pacientes com fibrose cística já elegíveis às terapias moduladoras.

16 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 29ª Reunião Extraordinária da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), realizada no dia 15 de maio de 2026, deliberaram, por maioria simples, seguir para consulta pública com recomendação desfavorável do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com seis anos de idade ou mais e pelo menos uma variante não-F508del no gene CFTR que seja responsiva ao medicamento. A decisão fundamentou-se principalmente em aspectos econômicos, especialmente na elevada razão de custo-efetividade e no expressivo impacto orçamentário.

17 REFERÊNCIAS

1. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023 Jun 6;329(21):1859–71. doi:10.1001/jama.2023.8120 PubMed PMID: 37278811.
2. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med*. 2021 Sep 1;4(3):220–32. doi:10.1002/ame2.12180 PubMed PMID: 34557648.
3. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jan 1;74(1):129–40. doi:10.1007/s00018-016-2393-9 PubMed PMID: 27709245.
4. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016 May 1;15(3):372–9. doi:10.1016/j.jcf.2015.10.006 PubMed PMID: 26603642.
5. Starner TD, McCray PB. Pathogenesis of early lung disease in cystic fibrosis: a window of opportunity to eradicate bacteria. *Ann Intern Med*. 2005 Dec 6;143(11):816–22. doi:10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00010 PubMed PMID: 16330793.
6. Ratjen F, Grasemann H. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des*. 2012 Feb 10;18(5):614–27. doi:10.2174/138161212799315984 PubMed PMID: 22229570.
7. 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*. 2008 Aug;167(8):839–49. doi:10.1007/s00431-008-0693-2 PubMed PMID: 18389279.
8. Somayaji R, Ramos KJ, Kapnadak SG, Aitken ML, Goss CH. Common clinical features of CF (respiratory disease and exocrine pancreatic insufficiency). *Presse Medicale*. 2017 Jun 1;46(6P2):e109–24. doi:10.1016/j.lpm.2017.03.021 PubMed PMID: 28554722.
9. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jun;47(6):523–33. doi:10.1002/ppul.22546 PubMed PMID: 22467341.
10. 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 Nov 1;48(11):1081–8. doi:10.1002/ppul.22777 PubMed PMID: 23401260.
11. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):194–222. doi:10.1128/CMR.15.2.194-222.2002 PubMed PMID: 11932230.
12. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2009;373(9678):1891–904. doi:10.1016/S0140-6736(09)60327-5 PubMed PMID: 19403164.

13. 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.* 2021 Dec 2;8(1). doi:10.1136/bmjresp-2021-000998 PubMed PMID: 34857524.
14. 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.* 2010 Dec;33(12):2677–83. doi:10.2337/dc10-1279 PubMed PMID: 21115770.
15. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. . 2021.
16. 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.* 2023;60. doi:10.5935/2236-5117.2023v60nesp23122
17. Walter E, Bass JL. The Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Hospitalizations and Intravenous Antibiotic Use. *Perm J.* 2022;26(1):73–9. doi:10.7812/TPP/21.089 PubMed PMID: 35609157.
18. Paranjape SM, Mogayzel PJ. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev.* 2018 Jan 1;25:64–72. doi:10.1016/j.prrv.2017.03.001 PubMed PMID: 28372929.
19. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2014 Jan;69(1):39–45. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203807 PubMed PMID: 24021874.
20. Ratjen F, Tullis E. Cystic fibrosis. *Clinical Respiratory Medicine.* 2008;593–604. doi:10.1016/B978-032304825-5.10046-7
21. Chmiel J, Do Q, Dowell M, Tai A, Clements B, Armstrong D, et al. 529 Baseline results from the NEMO study: psychometric evaluation of the preschool cystic fibrosis questionnaire-revised in children with cystic fibrosis and caregivers in the United States and Australia. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2025 Oct;24:S302a–303. doi:10.1016/s1569-1993(25)02145-9
22. Athanazio RA, da Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2017;43(3):219–45. doi:10.1590/S1806-37562017000000065 PubMed PMID: 28746534.
23. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. https://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Caracterizacao_Genetica_FC_REBRAFC_Rev_jun25.pdf. 2025. Caracterização Genética da População com Fibrose Cística no Brasil, de Acordo com a Elegibilidade aos Moduladores CFTR.

24. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Caracterização Genética da População com Fibrose Cística no Brasil, de Acordo com a Elegibilidade aos Moduladores CFTR. 2025.
25. Dados do Programa — Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/triagem-neonatal/dados-do-programa>
26. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fibrose Cística — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [cited 2026 Apr 15]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDTdeFibroseCstica_Final.pdf/view
27. Zemanick ET, Accurso FJ. Entering the era of highly effective CFTR modulator therapy. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1886–8. doi:10.1016/S0140-6736(19)32676-5 PubMed PMID: 31679947.
28. PORTARIA SCTIE-MS Nº 47 — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-SCTIE-ms-no-47/view>
29. 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*. 2023 May 1;61(5). doi:10.1183/13993003.02437-2022 PubMed PMID: 36796836.
30. 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*. 2024 Nov 1;12(11):888–900. doi:10.1016/S2213-2600(24)00208-X PubMed PMID: 39151434.
31. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014 Jan;13(1):29–36. doi:10.1016/j.jcf.2013.06.008 PubMed PMID: 23891399.
32. Rowe SM, Accurso F, Clancy JP. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in early-phase clinical trials. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Aug;4(4):387–98. doi:10.1513/pats.200703-043BR PubMed PMID: 17652506.
33. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):279–88. doi:10.1016/j.ccm.2007.02.011 PubMed PMID: 17467547.
34. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2025 Nov 1;24(6):1017–26. doi:10.1016/j.jcf.2025.10.007 PubMed PMID: 41109837.

35. United States Cystic Fibrosis Foundation (CFF). <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. 2022. 2021 Patient Registry Annual Data Report.
36. Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. TRIKAFTA®(ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR + IVACAFTOR) [Bula do profissional]. Anvisa. 2025.
37. Castellani C, Mondejar-Lopez P, Van Goor F, Quon BS, Alghisi F, Fabrizzi B, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis and Rare CFTR Variants: In Vitro Translation to a Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial and Real-World Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026 Feb 1;212(2):327–37. doi:10.1093/AJRCCM/AAMAF001 PubMed PMID: 41738096.
38. 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 CFTRN1303K in the USA: a prospective, multicentre, open-label, single-arm trial. *Lancet Respir Med*. 2024 Dec 1;12(12):947–57. doi:10.1016/S2213-2600(24)00205-4 PubMed PMID: 39208836.
39. 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*. 2024;64(5). doi:10.1183/13993003.01146-2024 PubMed PMID: 39227072.
40. Risk of bias tools - RoB 2 tool [Internet]. [cited 2026 Apr 17]. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>
41. Risk of bias tools - ROBINS-I V2 tool [Internet]. [cited 2026 Apr 17]. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-i-v2>
42. Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA, Taylor KW, Thayer KA, Silva RA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environ Int*. 2024 Apr 1;186. doi:10.1016/j.envint.2024.108602 PubMed PMID: 38555664.
43. Risk of bias tools - ROBINS-E tool [Internet]. [cited 2026 Apr 17]. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>
44. Schünemann HJ, Brennan S, Akl EA, Hultcrantz M, Alonso-Coello P, Xia J, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE – A statement by the GRADE guidance group. *J Clin Epidemiol*. 2023 Jul 1;159:79–84. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2023.05.010 PubMed PMID: 37211327.
45. 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*. 2020 Dec 1;10(1). doi:10.1038/s41598-020-63590-8 PubMed PMID: 32313191.
46. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 15;153(4):345–52. doi:10.1093/aje/153.4.345 PubMed PMID: 11207152.

47. Rebrats abre consulta pública para avaliar Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde [Internet]. [cited 2026 Mar 26]. Available from: <https://rebrats.saude.gov.br/noticias/970-rebrats-abre-consulta-publica-para-avaliar-diretrizes-metodologicas-de-avaliacao-economica-em-saude>
48. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 15;153(4):345. doi:10.1093/aje/153.4.345 PubMed PMID: 11207152.
49. 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]. 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
50. GBEFC - Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística [Internet]. [cited 2026 Mar 26]. Available from: <https://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
51. Projeções da População | IBGE [Internet]. [cited 2026 Mar 26]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
52. Castellani C, Mondejar-Lopez P, Van Goor F, Quon BS, Alghisi F, Fabrizzi B, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis and Rare CFTR Variants: In Vitro Translation to a Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial and Real-World Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026 Feb 1;212(2):327–37. doi:10.1093/ajrccm/aamaf001 PubMed PMID: 41738096.
53. Vertex VX21-445-124 | Sociedade Europeia de Fibrose Cística (ECFS) [Internet]. [cited 2026 Mar 28]. Available from: <https://www.ecfs.eu/ctn/vx21-445-124>
54. Whiting P, Al Maiwenn, 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*. 2014;18(18):1–106. doi:10.3310/hta18180 PubMed PMID: 24656117.
55. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007 Apr;62(4):360–7. doi:10.1136/thx.2006.060889 PubMed PMID: 17387214.
56. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 1;208(1):59–67. doi:10.1164/rccm.202301-0084OC PubMed PMID: 36921081.
57. Goralski J, Daines C, Pittman J, Rayment J, Robinson P, Thursfield R, et al. 137 Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2 and older with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 96-week results from an open-label extension study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024 Sep;23:S75. doi:10.1016/s1569-1993(24)00978-0

58. 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*. 2011 Nov 3;365(18):1663–72. doi:10.1056/NEJMOA1105185 PubMed PMID: 22047557.
59. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014 Dec 1;13(6):674–80. doi:10.1016/j.jcf.2014.09.005 PubMed PMID: 25266159.
60. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012 Sep;11(5):405–11. doi:10.1016/j.jcf.2012.03.009 PubMed PMID: 22561369.
61. 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;151(2). doi:10.1016/J.JPEDS.2007.03.006 PubMed PMID: 17643762.
62. 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*. 2015 Oct 1;192(7):836–42. doi:10.1164/rccm.201503-0578OC PubMed PMID: 26132840.
63. 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*. 2015 Jul 1;3(7):524–33. doi:10.1016/S2213-2600(15)00201-5 PubMed PMID: 26070913.
64. 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*. 2011 Nov 3;365(18):1663–72. doi:10.1056/nejmoa1105185 PubMed PMID: 22047557.
65. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014 Dec 1;13(6):674–80. doi:10.1016/j.jcf.2014.09.005 PubMed PMID: 25266159.
66. 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*. 2008 Sep;31(9):1789–94. doi:10.2337/dc08-0466 PubMed PMID: 18535191.
67. 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*. 2015 Jul 1;3(7):524–33. doi:10.1016/S2213-2600(15)00201-5 PubMed PMID: 26070913.
68. McKone EF, Borowitz D, Dřevínek 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*. 2014 Nov 1;2(11):902–10. doi:10.1016/S2213-2600(14)70218-8 PubMed PMID: 25311995.
69. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jul 1;5(7):557–67. doi:10.1016/S2213-2600(17)30215-1 PubMed PMID: 28606620.
70. 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*. 2016 Sep 1;19(9):845–51. doi:10.1080/13696998.2016.1178125 PubMed PMID: 27074519.
71. L9434 [Internet]. [cited 2026 Apr 15]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9434.htm
72. Base Legislação da Presidência da República - Decreto nº 9.175 de 18 de outubro de 2017 [Internet]. [cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=DEC&numero=9175&ano=2017&ato=eecETSU1UeZpWTda5>
73. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017.pdf — Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/z/zika-virus/legislacao/portaria-de-consolidacao-no-4-de-28-de-setembro-de-2017.pdf/view>
74. Registry annual report | Cystic Fibrosis Trust [Internet]. [cited 2026 Apr 15]. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/about-us/uk-cf-registry/reporting-and-resources?gad_source=1&gad_campaignid=19609125085&gbraid=0AAAAADIU7QGuSXO4vfrt3dI4cOwVGRjKH&gclid=Cj0KQCjwYLPBhC3ARIsAlyHi3R1K-YHYuPwRUfqcaj6_1VGGypRryYp-8TohT8O6BPu9IznDbXTkgEaAkOjEALw_wcB
75. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct 1;38(10):1042–55. doi:10.1016/j.healun.2019.08.001 PubMed PMID: 31548030.
76. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809–19. doi:10.1056/nejmoa1908639 PubMed PMID: 31697873.
77. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório 581. Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III) [Internet]. 2020. Available from: <http://conitec.gov.br/>

78. 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 (Millwood)*. 2018;37(5):773–9. doi:10.1377/hlthaff.2017.1554 PubMed PMID: 29733727.
79. Hassan M, Bonafede MM, Limone BL, Hodgkins P, Suthoff ED, Sawicki G. 28 Reduction in pulmonary exacerbations (PEX) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016 Jun;15:S58. doi:10.1016/S1569-1993(16)30268-5
80. 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 in Health*. 2014 Nov;17(7):A535. doi:10.1016/j.jval.2014.08.1707
81. 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*. 2016 Apr 21;14(1). doi:10.1186/s12955-016-0465-z PubMed PMID: 27097977.
82. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023 Jun 1;22:S100. doi:10.1016/s1569-1993(23)00493-9
83. 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*. 2019 Apr 1;5(2). doi:10.1183/23120541.00082-2019 PubMed PMID: 31218221.
84. McGarry L, Lopez A, Booth J, Yuan J, Morlando Geiger J, 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 in Health*. 2020 Dec 1;23:S731–2. doi:10.1016/j.jval.2020.08.1957
85. National Institute for Health and Care Excellence. Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis. 2024.
86. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. 2001;56(3):218–22. doi:10.1136/thorax.56.3.218 PubMed PMID: 11182015.
87. REBRATS. Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas. 2023.
88. 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. *Journal of Pediatrics*. 2019 Dec 1;215:164-171.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2019.08.038 PubMed PMID: 31761140.
89. Daly C, Ruane P, O'Reilly K, Longworth L, Vega-Hernandez G. Caregiver burden in cystic fibrosis: a systematic literature review. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16. doi:10.1177/17534666221086416 PubMed PMID: 35323061.

90. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: Challenges to disease self-management. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009;8(2):91–6. doi:10.1016/j.jcf.2008.09.007 PubMed PMID: 18952504.
91. Ministério da Saúde Brasil. https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. 2017. Portaria de consolidação GM/MS no 04, de 28 de setembro de 2017.
92. GBEFC - Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (2016) [Internet]. 2016 [cited 2026 Mar 28]. Available from: <https://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
93. GBEFC - Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (2017) [Internet]. 2017 [cited 2026 Mar 28]. Available from: <https://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
94. GBEFC - Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (2018) [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
95. GBEFC - Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (2019) [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 16]. Available from: <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
96. GBEFC - Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (2020) [Internet]. 2020 [cited 2026 Mar 26]. Available from: <https://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
97. U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
98. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
99. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta ensaios clínicos. [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/?cid10=A90&fasesEstudo=3&situacoesEstudo=3&tiposMedicamento=2>
100. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
101. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
102. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
103. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Relatórios de recomendação. [Relatório de recomendação] [Internet]. Brasília: Conitec; 2022. p. 72.

- (Tezacaftor-ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais com mutação F508del do gene CFTR em homozigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T). Relatório de recomendação n.: 728. Located at: Web. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220601_relatorio_728_tezacaftor_ivacaftor_fc.pdf
104. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 5, DE 30 DE ABRIL DE 2024. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. [Internet]. 2024 [citado 5 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/f/fibrose-cistica/view>
105. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs ALYFTREK [Internet]. [citado 15 de maio de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
106. Alyftrek | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [citado 15 de maio de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alyftrek>
107. Vanzacaftor, tezacaftor, deutivacaftor | CDA-AMC [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor>
108. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Power BI Report. [Internet]. [citado 15 de maio de 2026]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjg2Y2ZlZjMtNDVhZS00YTYwLTkzNTMtYTYwYTQwODRiZjk5IiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9&disablecdnExpiration=1756765692>
109. SpliSense Ltd. A Phase 2a, Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind Multiple Ascending Dose Study in Patients with Cystic Fibrosis Carrying the 3849 +10 Kb C->T Mutation to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of SPL84 [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 2024 [citado 12 de fevereiro de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06429176. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429176>
110. Drug Report: SPL84-23 [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/133915>
111. Search Orphan Drug Designations and Approvals: SPL84-23 [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=845221>
112. SpliSense. SpliSense Reports Positive Results from Phase 2 Study of SPL84 in Cystic Fibrosis [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/splisense-reports-positive-results-from-phase-2-study-of-spl84-in-cystic-fibrosis-302544977.html>
113. ReCode Therapeutics. A Phase 1/2, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Biodistribution of RCT2100 With Single-Ascending Doses in Healthy Participants and Multiple-Ascending Doses and Proof-of-

- Concept in Participants With Cystic Fibrosis [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06237335); janeiro de 2026 [citado 9 de fevereiro de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06237335. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06237335>
114. Drug Report: RCT-2100 [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/173686>
115. Search Orphan Drug Designations and Approvals: RCT2100 [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=1065724>
116. Search Orphan Drug Designations and Approvals: SP-101 [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=760820>
117. Science – Spirovant [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://spirovant.com/science/#pipeline>
118. Drug Report: SP-101 [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/119785>
119. Spirovant Sciences, Inc. A Single Ascending Dose, Phase 1/2 Trial to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SP-101 Via Nebulizer for the Treatment of Cystic Fibrosis (CF) [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06526923); novembro de 2024 [citado 12 de fevereiro de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06526923. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06526923>
120. Drug Report:BI-3720931 [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/138042>
121. Boehringer Ingelheim. A Clinical Trial to Evaluate the Long-term Safety and Durability of Efficacy of BI 3720931, an Inhaled Lentiviral Vector Gene Therapy, After Single Dose Administration in a Previous Clinical Trial, in People With Cystic Fibrosis Rolled-over From a Previous Clinical Trial With BI 3720931 (LenticlairTM-ON) [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06962852); dezembro de 2025 [citado 12 de fevereiro de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06962852. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06962852>
122. Boehringer Ingelheim. A Seamless Phase I/II Trial With an Initial Open-label Dose Escalation Part and a Subsequent Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Expansion Part to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Single Dose of BI 3720931, an Inhaled Lentiviral Vector Gene Therapy, in Adult People With Cystic Fibrosis Who Are Ineligible for CFTR Modulators (Lenticlair 1) [Clinical trial registration] [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06515002); novembro de 2025 [citado 12 de fevereiro de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06515002. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06515002>

123. 274D Molecular Therapeutics. An Open-label, Phase 1/2 Trial of Gene Therapy 4D-710 in Adults With Cystic Fibrosis [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 2025 [citado 12 de fevereiro de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05248230. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05248230>
124. Drug Report: plencifgene parvec [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/107435>
125. Press Release Report:plencifgene parvec [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/sourcesPressRelease/4247029>

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 – Relatório de patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 13 de março de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras-chave: ["\"elexacaftor\""]
 - i. ["\"ivacaftor\""]
 - ii. ["\"tezacaftor\""]
 - iii. ["\"trikafta\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

A busca identificou patentes relacionadas aos princípios ativos e à combinação terapêutica que compõe o medicamento Trikafta®. Esses documentos incluem reivindicações que abrangem os moduladores da proteína CFTR (ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor) individualmente ou em combinação, bem como composições farmacêuticas e métodos de tratamento da fibrose cística, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Busca das patentes relacionadas aos moduladores da proteína CFTR (ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor) e o medicamento trikafta®.

PATE NTE	Moduladores CFTR			Combinação terapêutica
	IV ACAFTOR	ELEXAC AFTOR	TEZA CAFTOR	TRIKAFTA® (ELEXACAF TOR/TEZACAF TOR/IVACAF TOR)
BR112 012024338	X	X	X	X
BR112 012027056	X			
BR112 013029240	X		X	
BR112 014021090	X	X	X	X
BR112 015009913	X			
BR112 016023422	X		X	
BR112 017007167	X	X	X	X
BR112 017010406	X			

BR112 017013453	X		X	
BR112 018070747	X			
BR112 019006213	X		X	
BR112 019011626	X	X	X	X
BR122 021023793	X	X	X	X
BR122 024017810	X	X	X	X
BR112 019025801	X		X	
PI0710 965	X	X	X	X
PI0821 039	X			
PI0823 228	X	X	X	X
PI1011 506	X			

Nota: O símbolo "X" indica que o documento de patente apresenta reivindicações relacionadas ao respectivo princípio ativo ou à combinação terapêutica elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. **FONTE:** Cortellis¹ e INPI⁴

Com base nos resultados da Tabela 1, as patentes identificadas concentram-se em três tipos de proteção: moduladores do CFTR e seus derivados, combinações terapêuticas e formulações farmacêuticas ou métodos de tratamento.

Entre essas, destacam-se as patentes relacionadas à combinação tripla elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®), que abrangem composições farmacêuticas e métodos de tratamento da fibrose cística associados a mutações responsivas do gene CFTR (Tabela 2).

TABELA 2. Patentes vigentes para a tecnologia Trikafta® depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de proteção
PI0710965	Moduladores de transportadores de cassete de ligação de atp	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)	09/04/2027	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(b) ; Novo uso ^(c) ; Produto ^(d)
PI0823228	Moduladores de cassete de ligação a atp	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)	12/11/2028	Produto ^(d)
BR112012024338	Formas sólidas de (r)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3] dioxol-5-il)-n-(1-(2,3-diidroxipropil)-6-flúor-2-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)-1h-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida, composições farmacêuticas e dispersões sólidas compreendendo as mesmas, 5 processo de preparação e usos das mesmas, e kit compreendendo as mesmas	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)	25/03/2031	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(b) ; Novo uso ^(c) ; Derivado do produto ^(e)
BR112014021090	Composição farmacêutica e uso de n-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidróxi-fenil]-1,4-di-hidro-4-	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)	27/02/2033	Formulação ^(b) ; Derivado do produto ^(e)

	oxoquinolina3-carboxamida na preparação da mesma			
BR112017007167	Moduladores do regulador de condutância transmembranar de fibrose cística	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)	06/10/2035	Combinação de medicamentos ^(a) ; Produto ^(d)
BR122024017810	Derivado deuterado de um composto modulador do regulador de condutância transmembrana na fibrose cística, seu uso, e composições farmacêuticas	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)	08/12/2037	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(b) ; Produto ^(d) ; Derivado do produto ^(e)
BR112019011626	Composto modulador do regulador de condutância transmembrana na fibrose cística, seu uso, e composições farmacêuticas	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)	08/12/2037	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(b) ; Produto ^(d) ; Derivado do produto ^(e)
BR122021023793	Forma cristalina a, m, e, x, y, p2 do composto 1, seus usos, solvato do composto 1, método de preparo da forma cristalina a do composto 1, dispersão sólida, seu uso, e composição farmacêutica	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)	08/12/2037	Combinação de medicamentos ^(a) ; Formulação ^(b) ; Produto ^(d) ; Derivado do produto ^(e)

Combinação de medicamentos^(a): Uso de uma combinação de fármacos para tratamento (classificado como tipo de patente somente se houver reivindicações de combinação (os fármacos não foram usados juntos anteriormente, pelo menos não para a indicação reivindicada na patente)).; Formulação^(b): Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética (por exemplo, preparação de sais) e estabilidade/toxicidade do medicamento. Inclui patentes relacionadas à parte "consumível" da formulação/dispositivo e formulações injetáveis (independentemente de um dispositivo de injeção específico); Novo uso^(c): Indexado quando uma patente divulga novas ligações entre um alvo (principalmente molecular) e uma doença; Produto^(d): Novas pequenas moléculas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes Derivado do produto^(e): Novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. A mesma molécula básica deve ser a entidade terapêutica e não abrange análogos do fármaco que são quimicamente modificados (por exemplo, aqueles com diferentes grupos funcionais). **FONTE:** Cortellis¹ e INPI⁴

A análise patentária associada à tecnologia Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) indica a existência de patentes que protegem tanto classes de moduladores do regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR) quanto compostos específicos, formulações farmacêuticas, composições terapêuticas e métodos de tratamento da doença.

Nesse contexto, as patentes PI0710965 e PI0823228 estabelecem proteção inicial sobre famílias de compostos moduladores do CFTR e seus usos terapêuticos, constituindo a base tecnológica para o desenvolvimento dessa classe de medicamentos. Em razão de seu escopo amplo, o impacto direto dessas patentes sobre a exploração da terapia combinada pode depender da correspondência estrutural entre os compostos reivindicados e os princípios ativos presentes no produto comercial.

Por sua vez, patentes mais recentes, como BR112012024338, BR112014021090, BR112017007167 e BR112019011626, apresentam escopos mais específicos e diretamente relacionados aos moduladores ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor, abrangendo compostos, formulações farmacêuticas, composições terapêuticas e métodos de tratamento da fibrose cística. Adicionalmente, os pedidos BR122021023793 e BR122024017810 indicam a continuidade da estratégia de proteção da tecnologia, podendo abranger formulações, combinações terapêuticas ou novos usos farmacêuticos relacionados aos moduladores do CFTR.

Diante desse cenário, observa-se a presença de barreiras patentárias relevantes à produção, importação, comercialização ou uso industrial de versões genéricas da terapia combinada no Brasil, especialmente em razão das patentes que protegem os princípios ativos e suas formulações farmacêuticas.

Nesse contexto, destaca-se o Trixacar®, medicamento que contém a mesma combinação de princípios ativos: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, moduladores do regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), indicados para o tratamento da fibrose cística em pacientes com mutações responsivas do gene CFTR. Nessa combinação, elexacaftor e tezacaftor atuam como corretores da proteína CFTR, enquanto ivacaftor atua como potenciador, aumentando a atividade do canal de cloreto. O medicamento é produzido na Argentina pela empresa Gador S.A. e contém a mesma combinação de princípios ativos do medicamento de referência Trikafta®⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 13 de mar. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 13 de mar. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 13 de mar. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 13 de mar. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 13 de mar. de 2026.
6. GADOR S. A. Disponível em: <https://www.gador.com.ar/productos/trixacar/>. Acesso em 13 de mar. De 2026.

APÊNDICE 2 – Características da tecnologia

Contraindicações: Esse medicamento é contraindicado em casos de: hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação, aleitamento, insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, abuso de álcool, infecções graves, agudas ou crônicas (tuberculose, HIV e outras síndromes de imunodeficiência), úlceras da cavidade oral e doenças ulcerosa gastrointestinal ativa, discrasias sanguíneas pré-existentes (hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa, vacinação concomitante com vacinas vivas. Formulações de metotrexato e diluentes com conservantes não devem ser usadas em terapias intratecal ou em altas doses. O metotrexato é classificado na categoria X de risco de gravidez, portanto este medicamento não deve ser utilizado por mulher grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Cuidados e precauções: Devido à possibilidade de reações tóxicas sérias, que podem ser fatais, o metotrexato deve ser utilizado apenas no tratamento de doenças neoplásicas ou em pacientes com psoríase severa, recalcitrante e incapacitante. O paciente deve ser informado pelo médico sobre os riscos envolvidos e deve estar sob supervisão constante. Para pacientes em tratamento de psoríase, deve ser enfatizado que a dose recomendada é de uso semanal, pois o uso equivocado diário da dose pode conduzir a toxicidade fatal. Foi reportado que o metotrexato pode causar morte fetal e/ou anomalias congênitas, não sendo recomendado para o tratamento de doenças neoplásicas em mulheres em idade fértil. Pode induzir a “síndrome de lise tumoral” em pacientes com rápido crescimento de tumores, necessitando de medidas adequadas de suporte farmacológico para prevenir e evitar esta complicação.

Eventos adversos: A incidência e a gravidade das reações adversas estão relacionadas à dose e à frequência da administração. As reações adversas mais frequentes são: estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea, desconforto abdominal, indisposição, fadiga indevida, calafrios, febre, tonturas e resistência reduzida a infecções. As úlceras na mucosa oral são geralmente relatadas como os sinais precoces de intoxicação.

APÊNDICE 1 - Estratégia de Busca

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 (((("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination"[Supplementary Concept]) OR ("elexacaftor- ivacaftor- tezacaftor drug combination"[Text Word])) OR ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor"[Text Word])) OR ("elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor"[Text Word])) 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 'elexacaftor 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 ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination"):ti,ab,kw OR ("elexacaftor- ivacaftor- tezacaftor drug combination"):ti,ab,kw OR ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor"):ti,ab,kw OR ("elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor"):ti,ab,kw OR ("ELX/TEZ/IVA"):ti,ab,kw OR ("trikafta"):ti,ab,kw OR ("elexacaftor"):ti,ab,kw OR ("VX-445"):ti,ab,kw OR ("VX445"):ti,ab,kw 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>((("elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor") OR ("elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor") OR ("elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor") OR ("elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor") OR ("ELX/TEZ/IVA") OR ("trikafta")) OR ((("elexacaftor") OR ("VX-445") OR ("VX445")) AND ((("tezacaftor") OR ("VX-661")) AND ((("ivacaftor") OR ("VX-770") OR ("kalydeco"))))</p>	8

APÊNDICE 2 – Lista de estudos excluídos

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 Guided 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

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

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

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 Elxacaftor/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 Elxacaftor/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 _{2.5}) changes after initiation of Elxacaftor/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	Elxacaftor/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
Lupas e cols., 2024	The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo
Fainardi e cols., 2024	Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with Cystic fibrosis and rare mutations	Tipo de estudo
Heching e cols., 2024	Treatment effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on people with Cystic fibrosis heterozygous for 3849+10kbC->T and a class I variant	Tipo de estudo

Canan e cols., 2024	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Effectiveness in N1303K Variant in Adult People With Cystic Fibrosis.	Tipo de estudo
---------------------	--	----------------

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.

Relatório preliminar

APÊNDICE 3. Parâmetros considerados para a análise de sensibilidade de custo-efetividade

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

Relatório Nacional de Monitoramento: Moduladores de CFTR no SUS

Análise Preliminar de Efetividade e Segurança - TRIKAFTA®
(Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor)

Primeiro Relatório (março de 2026)



APÊNDICE 5. MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS INCORPORADAS

MÉTODO

Este estudo utilizou dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de maio de 2024 a abril de 2025, correspondente ao primeiro ano de registros de dispensação do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®) no Sistema Único de Saúde (SUS).

A Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) é originada dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Foram considerados elegíveis todos os usuários com ao menos um registro de dispensação de Trikafta® no período analisado, identificado pelos códigos SIGTAP 06.04.86.003-0 e 06.04.86.002-1, associado ao diagnóstico de fibrose cística, conforme os códigos CID-10 E84.0, E84.1 e E84.8. Foram excluídos os registros sem identificação criptografada do usuário e aqueles com quantidade aprovada igual a zero ou ausente.

Foram estimados o número total de usuários distintos com registro de dispensação do medicamento no período. O número observado de usuários de Trikafta® no SUS foi comparado com as estimativas apresentadas nos relatórios de recomendação do Trikafta® e do ivacaftor.

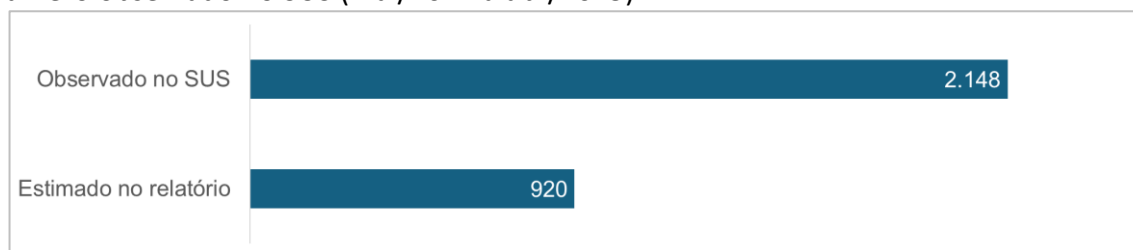
Adicionalmente, foi investigada a ocorrência de migração terapêutica entre ivacaftor e Trikafta® no SUS. Para isso, entre os usuários identificados com dispensação de Trikafta®, verificou-se a existência de registro prévio de dispensação de ivacaftor na base analisada. Os usuários com esse histórico foram classificados como casos de migração entre terapias.

Para avaliar o padrão de incorporação da tecnologia ao longo do tempo, foi descrita a evolução mensal do número de pacientes com registro de retirada de Trikafta® entre maio de 2024 e abril de 2025.

RESULTADOS

O elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®) foi incorporado ao SUS em setembro de 2023, e o primeiro registro de dispensação ocorreu em maio de 2024. No primeiro ano de disponibilização observado na base, entre maio de 2024 e abril de 2025, o medicamento foi utilizado por 2.148 pacientes no SUS, valor superior ao dobro da projeção inicial apresentada no relatório de recomendação, que estimava 920 pacientes para o primeiro ano de uso.

Figura 1. Comparação entre o número de pacientes estimado no relatório de recomendação do Trikafta® e o número observado no SUS (mai/2024 a abr/2025).

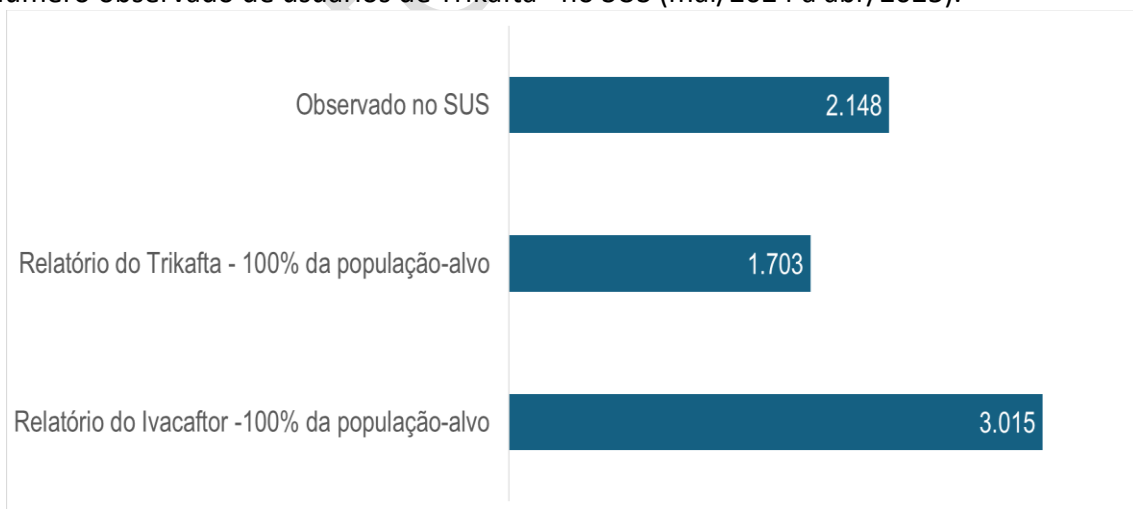


Fonte: Sabeis, 2025

O relatório de recomendação do Trikafta®, com base em dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), estimava 1.703 pacientes elegíveis em 2023 e considerava uma taxa de adesão de 54% no primeiro ano, resultando na projeção de 920 pacientes em uso. Mesmo sob um cenário hipotético de adesão de 100%, o total estimado de pacientes elegíveis permaneceria inferior ao número de usuários efetivamente observado no SUS no período analisado.

Em contraste, o relatório do ivacaftor adotou como base estimativas epidemiológicas e projetou 5.155 pessoas com fibrose cística em 2023 com acesso ao SUS e genotipagem realizada. Ao ajustar esse denominador para a população com 6 anos ou mais e com presença da mutação F508del, o público-alvo potencial seria de aproximadamente 3.015 pacientes. Nessa hipótese, para que a estimativa se aproximasse do número observado de usuários de Trikafta® no SUS, seria necessário assumir uma adesão de cerca de 71%, percentual superior ao parâmetro originalmente adotado no relatório de recomendação.

Figura 2. Comparação entre o número estimado de pacientes elegíveis nos relatórios de recomendação e o número observado de usuários de Trikafta® no SUS (mai/2024 a abr/2025).



Fonte: Sabeis, 2025

Em relação ao uso prévio de moduladores, foram identificadas 21 migrações do ivacaftor para o Trikafta®,

correspondendo a 0,1% dos usuários de Trikafta® com registro anterior da outra terapia. Esse achado sugere que a maior parte dos usuários observados no período não era composta por pacientes previamente em uso de ivacaftor.

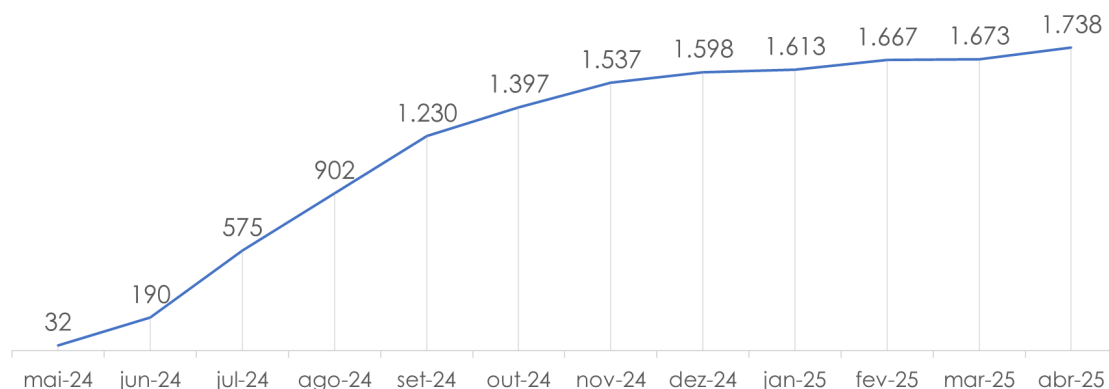
Figura 3. Fluxo de migração de pacientes entre ivacaftor e Trikafta® no SUS (até abr/2025).



Fonte: Sabeis, 2025

A evolução mensal do número de pacientes com registro de retirada do Trikafta® mostrou crescimento rápido nos primeiros meses após o início da dispensação no SUS, seguido de desaceleração desse ritmo ao final do primeiro ano analisado. O número de pacientes com registro mensal passou de 32, em maio de 2024, para 1.738, em abril de 2025, sugerindo expansão acelerada da utilização no período inicial, com aparente tendência de estabilização nos meses mais recentes.

Figura 4. Número de pacientes com registro de retirada do Trikafta® no SUS, por mês de competência (mai/2024 a abr/2025).



Fonte: Sabeis, 2025

Relatório preliminar

