

Brasília, DF | Maio de 2026

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

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

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)

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

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Julia Medeiros Lopes Garcia - 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 em 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 e 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	20
Quadro 2. Preço proposto da tecnologia avaliadas e o preço CMED.....	21
Quadro 3. Estrutura PICOS ajustada a partir da proposta do demandante.....	22
Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência para os desfechos de interesse	33
Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-utilidade do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com fibrose cística com dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del.	35
Quadro 6. Características da análise de impacto orçamentário	60
Quadro 7. Recomendações das agências de ATS.	69

FIGURAS

Figura 1. Cascata fisiopatológica da FC no pulmão	15
Figura 2. Distribuição dos indivíduos com fibrose cística no Brasil por faixa etária (n=4.261).	16
Figura 3. Triagem neonatal e diagnóstico da fibrose cística	17
Figura 4. Fluxograma da seleção de estudos.....	24
Figura 5. Diagrama da disposição dos pacientes no estudo, partes A e B.	25
Figura 6. Alteração absoluta média no LCI _{2,5} desde o início e em cada visita.....	26
Figura 7. Alteração absoluta média na concentração de cloreto no suor desde o início e em cada visita.....	27
Figura 8. Diagrama da disposição dos pacientes nas partes A e B do estudo de extensão.	29
Figura 9. Alteração absoluta na função pulmonar (LCI _{2.5} em unidades) por visita	29
Figura 10. Alteração absoluta na função da proteína CFTR (concentração de cloreto no suor em mmol/L) por visita	30
Figura 11. Esquema do modelo de microsimulação.....	37
Figura 12. Projeções de sobrevida do caso base, assumindo distribuição de Gompertz – baseada na população do REBRAFC.....	38
Figura 13. Curvas de sobrevida modeladas por genótipo	56
Figura 14. Gráfico da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA versus MCS - população ponderada	57
Figura 15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA versus MCS – população ponderada.....	59
Figura 16. Número de pacientes com registro de retirada do Trikafta® no SUS, por mês de competência (mai/2024 a abr/2025).....	65
Figura 17. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário com a população determinada através do método epidemiológico.	69

TABELAS

Tabela 1. Custo de tratamento por paciente da tecnologia.....	21
Tabela 2. Percentual de cada genótipo referente à variante F508del do gene CFTR na população de 2 a 5 anos de idade.....	38
Tabela 3. Variáveis preditivas de sobrevida no modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001)(39) e respectivos coeficientes.....	39
Tabela 4. Inputs do modelo para o aumento agudo do ppVEF1 em relação ao valor basal durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.	41
Tabela 5. Inputs do modelo para a variação anual dependente da idade no ppVEF1.....	42
Tabela 6. Incidência de diabetes relacionada a FC por pessoa-ano.....	44
Tabela 7. Taxa anual de descontinuação no tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA	45
Tabela 8. Taxas de eventos adversos por comparador para pacientes que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos de idade.	47
Tabela 9. Custos anuais de gerenciamento de pacientes com FC de acordo com o grupo de tratamento.....	49
Tabela 10. Custo de um evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1.....	50
Tabela 11. Custo do transplante pulmonar e do acompanhamento dos transplantados.....	50
Tabela 12. Custo por evento adverso.....	51
Tabela 13. Parâmetros estimados e erro padrão para a equação da utilidade	52
Tabela 14. Resultados por genótipo para ELX/TEZ/IVA vs. MCS.....	56
Tabela 15. Razão de custo-efetividade incremental, com cenário base e alternativos.....	57
Tabela 16. Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS - população ponderada	58
Tabela 17. Pacientes ativos com pelo menos uma variante F508del no REBRAFC.....	61
Tabela 18. Cálculo do fator de ajuste.....	61
Tabela 19. População total estimada de 2 a 5 pacientes com a variante F508del (sem considerar o <i>market share</i>) de acordo com o método de demanda aferida.	62
Tabela 20. População total estimada de 2 a 5 pacientes com a variante F508del (sem considerar o <i>market share</i>) de acordo com a estimativa epidemiológica.	62
Tabela 21. Custos do MCS utilizados para análise de impacto orçamentário.....	63
Tabela 22. Custo de tratamento por paciente.	64
Tabela 23. Cenário 1 de <i>market share</i> com introdução de ELX/TEZ/IVA.....	64
Tabela 24. Cenário atual de <i>market share</i> sem ELX/TEZ/IVA.....	64
Tabela 25. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método de demanda aferida	66

Tabela 26. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método epidemiológico	66
Tabela 27. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA)	67
Tabela 28. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA).....	67
Tabela 29. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 2 (com ELX/TEZ/IVA).....	67
Tabela 30. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método de demanda epidemiológica.	67
Tabela 31. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida.....	68
Tabela 32. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método epidemiológico – desconto adicional de 1%.	68
Tabela 33. Medicamentos para crianças entre 2 e 5 anos de idade, com FC, com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR	70

Relatório preliminar

SUMÁRIO

QUADROS.....	5
FIGURAS.....	5
TABELAS.....	6
SUMÁRIO	8
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	16
4.3 Tratamento recomendado.....	18
4.4 Histórico de avaliação pela Conitec.....	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
5.1 Preço proposto para a tecnologia.....	20
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	22
6.1 Pergunta de pesquisa	22
6.2 Busca por evidências	22
6.3 Seleção dos estudos	23
6.4 Caracterização dos estudos selecionados	24
6.5 Síntese dos resultados.....	25
7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	31
8. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	32
9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	35
9.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	35
9.1.1 População.....	36
9.1.2 Perspectiva.....	36
9.1.3 Horizonte temporal	36

9.1.4	Método de modelagem.....	36
9.1.5	Desfechos de saúde.....	41
9.1.6	Parâmetros de custos.....	47
9.1.7	Parâmetros de utilidades e pressupostos assumidos.....	52
9.1.8	Análises de sensibilidade.....	55
9.1.9	Análise de dados.....	55
9.1.10	Resultados.....	56
10.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	60
10.1	Perspectiva.....	60
10.2	Horizonte temporal.....	60
10.3	População elegível.....	60
10.4	Estimativa de recursos e custo.....	63
10.5	Custo de tratamento por paciente.....	63
10.6	Cenários de difusão da tecnologia e taxa de descontinuação.....	64
10.7	Análise de sensibilidade.....	65
10.8	Resultados.....	66
11.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	69
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	70
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
14.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	71
15.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL.....	73
16.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	74
17.	REFERÊNCIAS.....	75
	APÊNDICE 1 – Relatório de patente.....	84
	APÊNDICE 2 – Informações adicionais da tecnologia.....	87
	APÊNDICE 3 - Estratégia de Busca.....	89

APÊNDICE 4 – Lista de estudos excluídos.....90

APÊNDICE 5 - Parâmetros considerados para a análise de sensibilidade de custo-efetividade 91

APÊNDICE 6 – Monitoramento de tecnologias incorporadas.....92

Relatório preliminar

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 entre 2 e 5 anos, com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR no SUS, 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

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

Demandante: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara, letal, multissistêmica, progressiva e incurável, causada por mutações no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). 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. No entanto, reguladores de CFTR para a população com 2 a 5 anos de idade não foram avaliados.

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 e custo-efetivo em pacientes com FC com 2 a 5 anos de idade, com pelo menos uma variante F508del?

Evidências clínicas: A busca nas bases de dados identificou um ensaio clínico de fase III de braço único (VX20-445-111). O tratamento com ELX/TEZ/IVA reduziu a concentração de cloreto no suor ao longo de 24 semanas (-57,90 mmol/L; IC 95%, -61,30 a -54,60). Quase 90% dos participantes atingiram uma concentração de cloreto no suor inferior a 60 mmol/L (limite para diagnóstico definitivo de FC), e mais de 60% atingiram menos de 30 mmol/L, indicando restauração da função do CFTR. Houve melhora significativa na função pulmonar, com redução de 0,83 unidades (IC 95%, -1,01 a -0,66) no Índice de Depuração Pulmonar (LCI2.5). A taxa de exacerbações pulmonares foi de 0,32 por ano. O número de pacientes com suficiência pancreática aumentou quase 3 vezes (2,7% na linha de base vs. 8% na semana 24). A maioria dos eventos adversos foi de leve a moderada gravidade, compatíveis com manifestações da FC, e poucos EAs graves foram identificados. O estudo de extensão (VX20-445-112) manteve os resultados em 96 semanas de acompanhamento e ampliou o benefício pancreático da intervenção precoce, com 12,9% dos pacientes apresentando suficiência pancreática. No entanto, este é um ensaio clínico de braço único que por sua natureza apresenta vieses e a certeza da evidência foi considerada muita baixa para todos os desfechos avaliados.

Avaliação econômica: Foi desenvolvido um modelo de custo-utilidade, para estimar os benefícios à saúde e os custos associados ao uso de ELX/TEZ/IVA em combinação com o tratamento padrão para pacientes com FC de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del. O input de dados foi realizado por microssimulação, com horizonte temporal de toda a vida. O uso de ELX/TEZ/IVA resultou em um ganho de 5,8 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI), considerando desconto de 5% nos resultados de saúde e nos custos, foi de R\$ 763.514 por AVAQ ganho. Os inputs de eficácia do modelo são baseados em modelagem de desfechos intermediários e como a evidência é de muito baixa certeza, o resultado da RCEI pode ser substancialmente incerto.

Análise de impacto orçamentário: A população elegível foi calculada por dois métodos distintos: (i) método de demanda aferida, baseado em dados da Rede Brasileira de Fibrose Cística (REBRAFC) ajustados pela taxa de crescimento populacional do IBGE; e (ii) método epidemiológico. Baseados em dados da Sabeis, o cenário considerado foi o cenário de demanda epidemiológica, com difusão mais rápida, com 100% desde o primeiro ano. O impacto orçamentário incremental em cinco anos foi estimado em R\$ 1,53 bilhão. Caso ambas as novas indicações sejam incorporadas, é oferecido desconto de 1%. Nesse caso, os impactos orçamentários incrementais em cinco anos são estimados em R\$ 1,51 bilhão.

Recomendações internacionais: O ELX/TEZ/IVA em pacientes de 2 a 5 anos com FC e pelo menos uma variante F508del foi recomendada por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, incluindo a Canada's Drug Agency (CDA-AMC), o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) e o Scottish Medicines Consortium (SMC).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foi identificada uma tecnologia para o tratamento potencial de pessoas com idade entre 2 e 5 anos, com fibrose cística, com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR:

vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor. Trata-se de associação de moduladores CFTR, em fase 3 de pesquisa clínica para a população em análise, e desenvolvido pelo mesmo fabricante do medicamento em análise deste relatório.

Patentes vigentes: Foram identificadas 9 patentes vigentes no Brasil relacionadas à tecnologia Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Entre elas, destacam-se aquelas com escopo 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: A evidência clínica está baseada em um ensaio clínico de braço único, desta forma a certeza da evidência é muito baixa, mesmo reconhecendo que conduzir um ensaio comparativo nessa faixa etária pode ser eticamente desafiador, dado o cenário esperado de riscos e benefícios. No entanto, considerando o mecanismo de ação e os dados de eficácia em pacientes com FC a partir de 6 anos, espera-se que ELX/TEZ/IVA beneficie pacientes de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR. A RCEI de R\$ 763.514/AVAQs está muito acima do limiar de custo-efetividade aceito, sendo necessário um desconto significativo do preço da tecnologia, na direção de sustentabilidade do SUS. Na análise de 2023 (relatório de recomendação (nº 844)), o impacto orçamentário foi projetado em mais de R\$ 1 bilhão, sendo subdimensionada, com um impacto orçamentário acima do projetado. O ajuste na estimativa para a população desta análise resultou em um impacto orçamentário incremental próximo de R\$ 126 milhões no primeiro ano e de mais de R\$ 1 bilhão no acumulado de 5 anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 22/2026 esteve aberta durante o período de 3 a 12 de fevereiro de 2026 e recebeu oito inscrições. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio. Na ocasião, a representante titular relatou que a filha, atualmente com 5 anos, foi diagnosticada com fibrose cística ainda nos primeiros dias de vida. Destacou que ela apresentava sintomas recorrentes, internações frequentes e necessidade de cuidados intensos, o que impactou a rotina familiar, incluindo afastamento dela do trabalho para cuidar da filha. Após o início do tratamento com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, observou melhora importante da respiração, redução das internações e ganho significativo de qualidade de vida.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Entendeu-se que há evidências suficientes de eficácia da tecnologia e que a não ampliação do acesso à população de 2 a 5 anos com fibrose cística e pelo menos uma variante F508del pode gerar inequidades no cuidado, além de suscitar preocupações éticas e clínicas. No entanto, os resultados da avaliação econômica, considerando o preço atualmente praticado da tecnologia, indicaram que a ampliação do uso do ELX/TEZ/IVA pode comprometer a sustentabilidade financeira do SUS, sendo consideradas necessárias novas propostas comerciais e estratégias de negociação 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 dois a cinco anos de idade com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR. 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 viscosas 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).

As alterações estruturais e funcionais iniciam-se durante a gestação, manifestando-se clinicamente na primeira infância (<6 anos), período crítico de progressão da doença e com alterações que podem ser irreversíveis (5). Desta forma, a janela terapêutica dos 2-5 anos de idade poderia retardar os danos estruturais que se iniciam nesta fase, pela quebra do ciclo de inflamação e infecção, culminando na perda da função pulmonar e insuficiência pancreática (6–9).

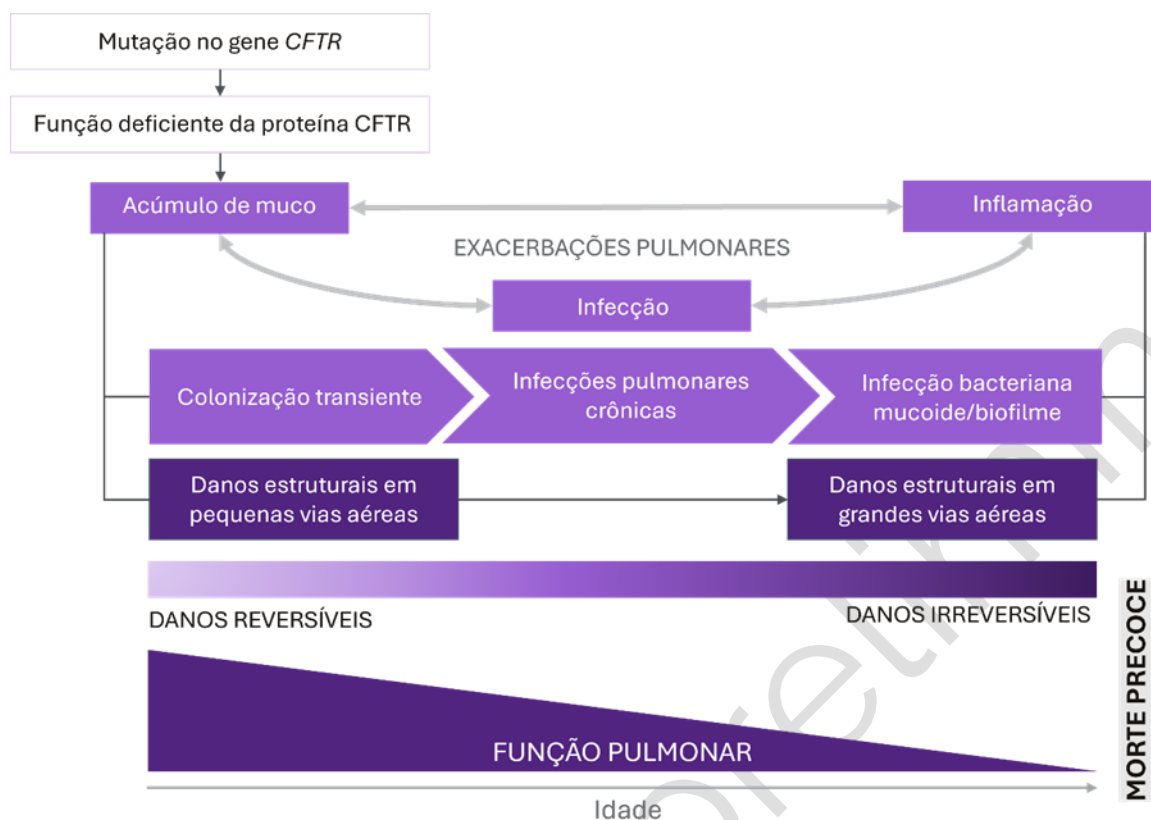
A perda progressiva da função pulmonar configura principal determinante de morbimortalidade (3). O acúmulo mucoso obstrui vias aéreas, prejudica clearance mucociliar e estabelece ciclo patológico autoperpetuante de inflamação–infecção–dano estrutural (10–16). A obstrução ductal pancreática acomete pacientes desde o 1º ano de vida, evoluindo para má absorção lipídica/proteica, falha de crescimento e dependência enzimática (7–9).

Atualmente, mais de 2.000 variantes do gene *CFTR* são reconhecidas, sendo mais de 300 identificadas no Brasil (6). Independentemente do tipo de variante, indivíduos com FC estão em risco de perda da função pulmonar, hospitalizações frequentes e transplante pulmonar (3,17). 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).

A função deficiente da proteína *CFTR* leva ao transporte inadequado de cloreto e outros íons, como sódio e bicarbonato, através das membranas epiteliais. A diminuição da secreção de cloreto aumenta a reabsorção de sódio no espaço celular, o que, por sua vez, aumenta a reabsorção de água. Esse processo resulta em secreções de 30 a 60 vezes mais espessas nos revestimentos epiteliais e secreções mais viscosas nos tecidos exócrinos (2), que leva à obstrução, inflamação e danos estruturais, especialmente nos pulmões e no pâncreas (11,18).

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 vias aéreas grandes e tornar-se irreversível com o tempo, como demonstra a **Figura 1** (13–16).

Figura 1. Cascata fisiopatológica da FC no pulmão.



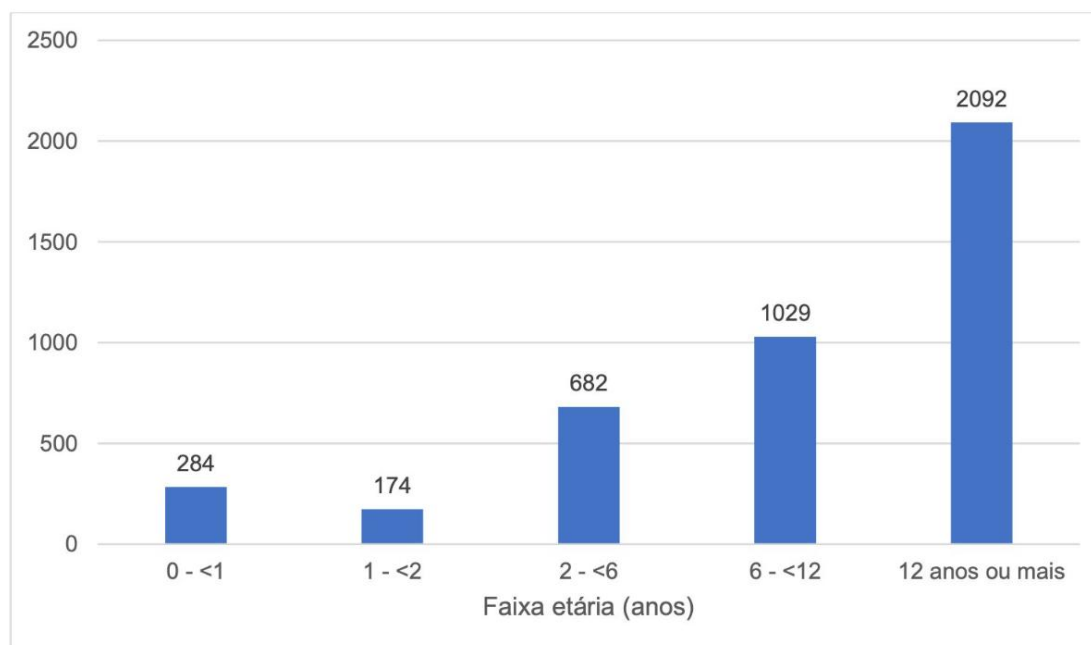
Legenda: FC: fibrose cística; CFTR: gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística. Fonte: Elaborado a partir de Proesmans et al. (2008) (56), Ratjen et al. (2008) (61), Somayaji et al. (2017) (57) and Starner et al. (2005) (8). APUD dossiê do demandante.

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 (17).

O estudo prospectivo NEMO (19) 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 (20).

Estima-se que a FC afete mais de 160.000 pessoas no mundo, das quais aproximadamente 65% são diagnosticadas com a Doença (103). De acordo com o estudo "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 17% dos pacientes tinham 2 a 5 anos de idade, como mostra a **Figura 2** (21).

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



Fonte: GBEFC, 2025 (22)

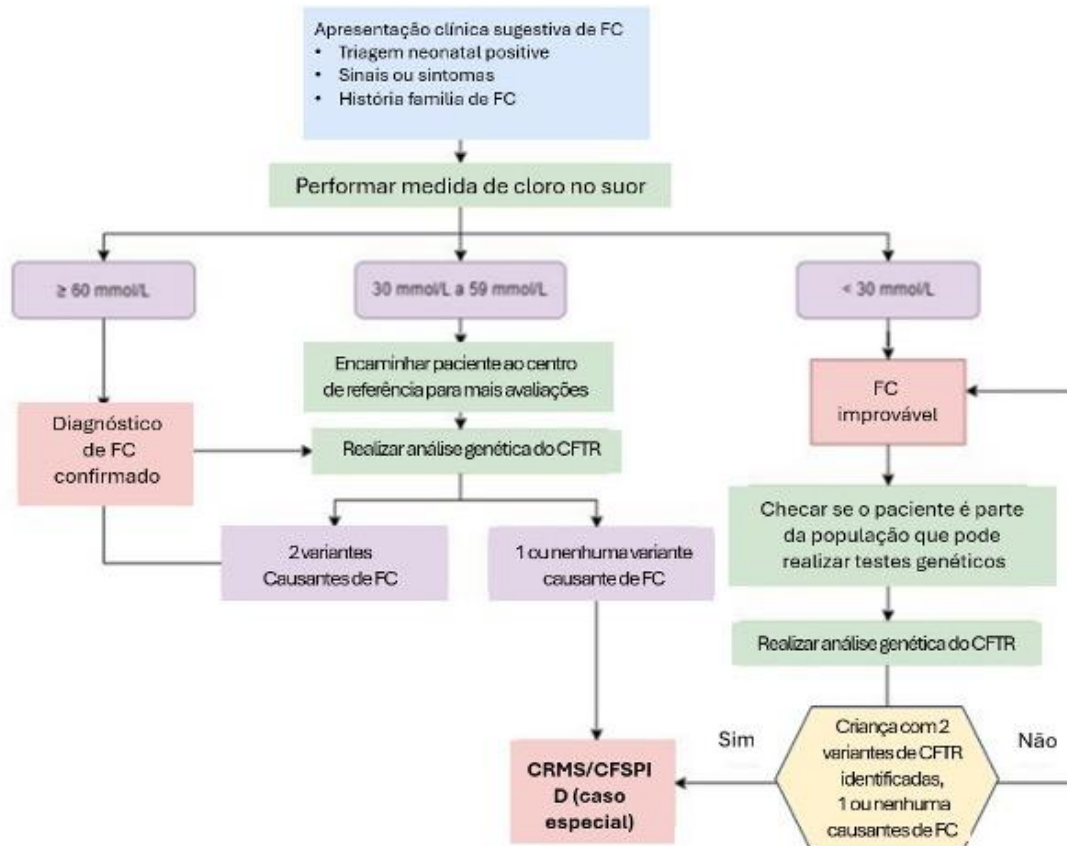
Dos 4.261 pacientes, a pesquisa genotípica foi realizada em 93,9% (n = 3.999), com variantes identificadas em 95,6% (n= 3.825). Entre esses pacientes, 71,5% apresentavam pelo menos uma variante F508del (14). Estima-se que havia 492 crianças com idade entre dois e cinco anos com ao menos uma variante F508del (14), sendo que a idade mediana diagnóstico Brasil foi de 0,64 anos vs 4,24 anos (clínica) (6).

4.2 Diagnóstico

A FC está na lista de doenças triadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde (23). 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 (24).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC (25) 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 (24).

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 sobrevida (26).

Se o teste de suor for positivo ou inconclusivo, é recomendado 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

De acordo com o PCDT, o tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para crianças entre dois e cinco anos é baseado exclusivamente no manejo de sintomas e de infecções, não havendo, portanto, tratamento curativo da FC, para esta população. Os tratamentos disponíveis são predominantemente divididos em duas categorias: (i) controle de sintomas, tratamento conservador ou adjuvante, e (ii) moduladores da proteína CFTR, que atuam na causa subjacente da FC (4,126).

As terapias baseadas em sintomas, também denominados melhores cuidados de suporte (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 de medicamentos inalatórios para a desobstrução das vias aéreas, tais como broncodilatadores e alfadornase, além de solução salina hipertônica nebulizada. Em casos de infecções pulmonares, também são necessários antibióticos para a erradicação ou controle de infecção, como a tobramicina, e medicamentos para o controle da inflamação das vias aéreas, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides (inalatórios e sistêmicos), com indicação individualizada (24).

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 (24).

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, ivacaftor e a terapia combinada elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), ambos em forma de comprimido. 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 (27). O “Plano de Monitoramento do Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®)” foi aprovado pela Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado. Ele inclui a avaliação da estimativa e adequação da população tratada, avaliação de desfechos clínicos, avaliação de segurança, avaliação econômica, e a avaliação da implementação da tecnologia no SUS. O Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) realiza a coleta de dados para o monitoramento clínico pós-incorporação (78).

Todavia, antes dos seis anos de idade, praticamente todos os pacientes já apresentam lesões estruturais nos pulmões, resultando em perda de função, mesmo na ausência de sintomas. Uma proporção significativa de pacientes apresenta infecções e colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, o que representa um fator de mau prognóstico (6,28). No que concerne ao pâncreas, a maioria das crianças já requer suplementação enzimática em todas as refeições.

Entretanto, os dados do registro brasileiro para essa faixa etária indicam a presença de déficit nutricional significativo, o que corrobora um prognóstico desfavorável. Ademais, o uso de recursos de saúde é relevante, com mais de 30% das internações ocorrendo nessa faixa etária (29). Por fim, estima-se que até 25% dos pacientes brasileiros com FC evoluam a óbito antes dos quatro anos de idade, sendo que doenças do trato respiratório são responsáveis por 77% dos casos (30).

No Brasil, esta faixa etária de 2 a 5 anos de idade, que apresentam diagnóstico de FC com pelo menos uma variante F508del, não está contemplada pela incorporação do ELX/TEZ/IVA. Países com sistemas de saúde públicos e universais, como Reino Unido, Canadá e Austrália, ampliaram a recomendação do ELX/TEZ/IVA para pacientes entre dois e cinco anos logo após a aprovação regulatória dos granulados de ELX/TEZ/IVA (31–33). A apresentação do medicamento em granulados do ELX/TEZ/IVA foi aprovada pela Anvisa em setembro de 2025, para atender a população infantil de 2 a 5 anos de idade.

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→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→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 granulados: <ul style="list-style-type: none">• Envelopes com 100 mg de elexacaftor / 50 mg de tezacaftor / 75 mg de ivacaftor, acondicionados com envelopes de 75 mg de ivacaftor – Embalagem com 56 envelopes (4 cartelas semanais com 14 envelopes cada);• Envelopes com 80 mg de elexacaftor / 40 mg de tezacaftor / 60 mg de ivacaftor, acondicionados com envelopes de 59,5 mg de ivacaftor – Embalagem com 56 envelopes (4 cartelas semanais com 14 envelopes cada).
Detentor do registro	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.
Fabricante	Almac Pharma Services Ltd. (Reino Unido), Catalent Greenville, Inc. (Estados Unidos) ou Halo Pharmaceutical Inc. (Estados Unidos). Local de fabricação: Reino Unido e Estados Unidos.
Indicação aprovada*	Tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos com idade entre 2 e menos de 6 anos que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).
Indicação proposta	Tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes pediátricos com idade entre 2 e menos de 6 anos que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).
Posologia	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	Menos de 14 kg: 2 vezes ao dia, 1 dose de manhã (1 envelope): elexacaftor 80 mg/tezacaftor 40 mg/ivacaftor 60 mg e 1 dose a noite (1 envelope): Ivacaftor 59,5 mg Mais de 14 kg: 2 vezes ao dia, 1 dose de manhã (1 envelope): elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg e 1 dose a noite (1 envelope): Ivacaftor 75 mg
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® (34).

*Informações adicionais da bula da tecnologia encontram-se no APÊNDICE 2.

5.1 Preço proposto para a tecnologia

O preço proposto para as apresentações de ELX/TEZ/IVA em granulados orais é o mesmo já efetuado para os comprimidos, em contrato com o Ministério da Saúde, sendo o mesmo preço praticado em compras públicas (R\$ 35.231,28) (**Quadro 2**). Há duas solicitações de incorporação desta tecnologia, para populações diferentes, e 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 avaliada e o preço CMED.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% ¹	Preço praticado em compras públicas ²	Preço proposto
IVACAFTOR/TEZACAFTOR/ELEXACAF TOR (80 + 40 + 60) MG GRAN OR + 59,5 MG GRAN OR CT ENV AL PLAS BOPET/PE X ((28 + 28) + 28)	R\$ 76.447,32	-	R\$ 35.231,28
IVACAFTOR/TEZACAFTOR/ELEXACAF TOR (100 + 50 + 75) MG GRAN OR + 75 MG GRAN OR CT ENV AL PLAS BOPET/PE X ((28 + 28) + 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 1** 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 /ELEXACAF TOR	(80/40/60) MG GRAN OR + 59,5 MG GRAN OR CT ENV AL PLAS BOPET/PE X ((28 + 28) + 28)	R\$ 35.231,28	13	R\$ 459.579,47
IVACAFTOR/TEZACAFTOR /ELEXACAF TOR	(100 + 50 + 75) MG GRAN OR + 75 MG GRAN OR CT ENV AL PLAS BOPET/PE X ((28 + 28) + 28)	R\$ 35.231,28	13	R\$ 459.579,47

Fonte: elaboração própria.

Conforme Nota Técnica da Coordenação-Geral de Base Química e Biotecnológica (CGQBIO), atualmente, não há PDP vigente ou em avaliação para elexacaf tor/tezacaf tor/ivacaf tor. Em relação ao ivacaf tor, 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., que está 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 de dois a cinco anos com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR.
Intervenção (tecnologia)	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA)
Comparador	Placebo, MCS ou nenhuma intervenção.
Desfechos (outcomes)	Desfechos primários: Sobrevida, Qualidade de vida, Exacerbações pulmonares, Função pulmonar (LCI _{2,5}), Função da proteína CFTR (Cloreto de suor) e Eventos Adversos graves (EAs graves). Desfechos Secundários: Índice de massa corporal (IMC), Sintomas respiratórios, Função pancreática, e desfechos de segurança (EAs de qualquer grau, EAs graves e interrupção do tratamento).
Delineamento de estudo	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.

Fonte: Elaboração própria.

Na pergunta PICOS estruturada pelo demandante, os desfechos críticos avaliados foram função pulmonar (LCI_{2,5}), Função da proteína CFTR (Cloreto de Suor), Qualidade de vida relacionada a saúde e os desfechos importantes foram o Índice de massa corpórea (IMC), função pancreática (alterações na concentração de elastase-1 fecal e tripsina imunorreativa), inflamação intestinal (alteração na concentração de calprotectina fecal), sintomas respiratórios, exacerbações pulmonares, frequência e gravidade de infecções agudas e necessidade de hospitalização e outros tratamentos, além dos desfechos de segurança, EAs de qualquer grau, EAs graves e interrupção do tratamento devido a EAs. Contudo, considerando a população de 2 a 5 anos, os desfechos analisados foram reorganizados pela importância na significância clínica.

6.2 Busca por evidências

O demandante realizou uma busca com base na pergunta PICOS estruturada, 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 3.

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

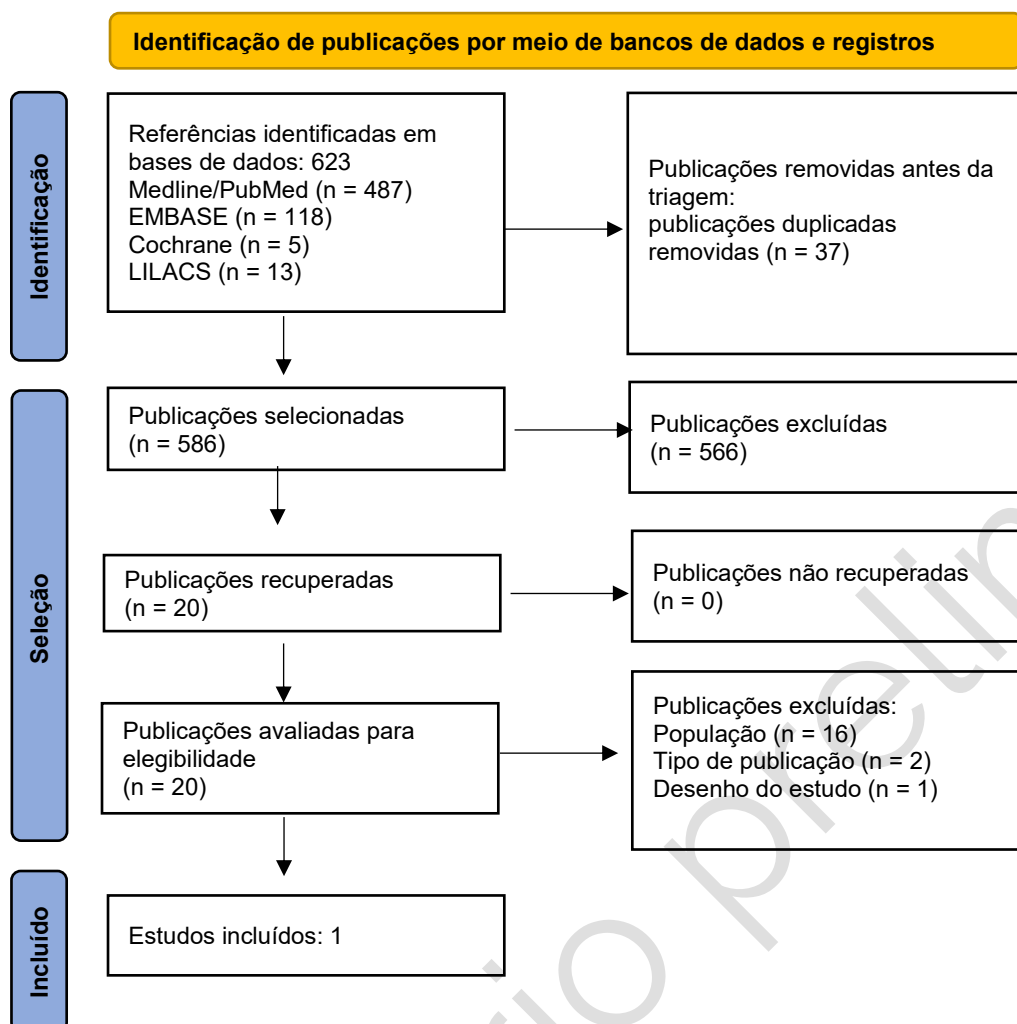
- **Critérios de exclusão**

- d) Estudos in vitro;
- e) Estudos transversais, séries ou relatos de caso;
- f) Estudos publicados apenas como resumos ou anais de eventos científicos.

Seguindo o processo de elegibilidade e os critérios de inclusão pré-estabelecidos foram identificados inicialmente 623 registros. Após a exclusão das duplicatas (n = 586) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 20 registros foram selecionados para leitura do texto completo. Após a etapa de leitura do texto completo, foi incluído 1 estudo.

A **Figura 4**, disponibilizado pela plataforma PRISMA, esquematiza o processo de seleção das evidências científicas. As razões para exclusão dos registros avaliados na segunda etapa da elegibilidade estão apresentadas no APÊNDICE 4.

Figura 4. Fluxograma da seleção de estudos

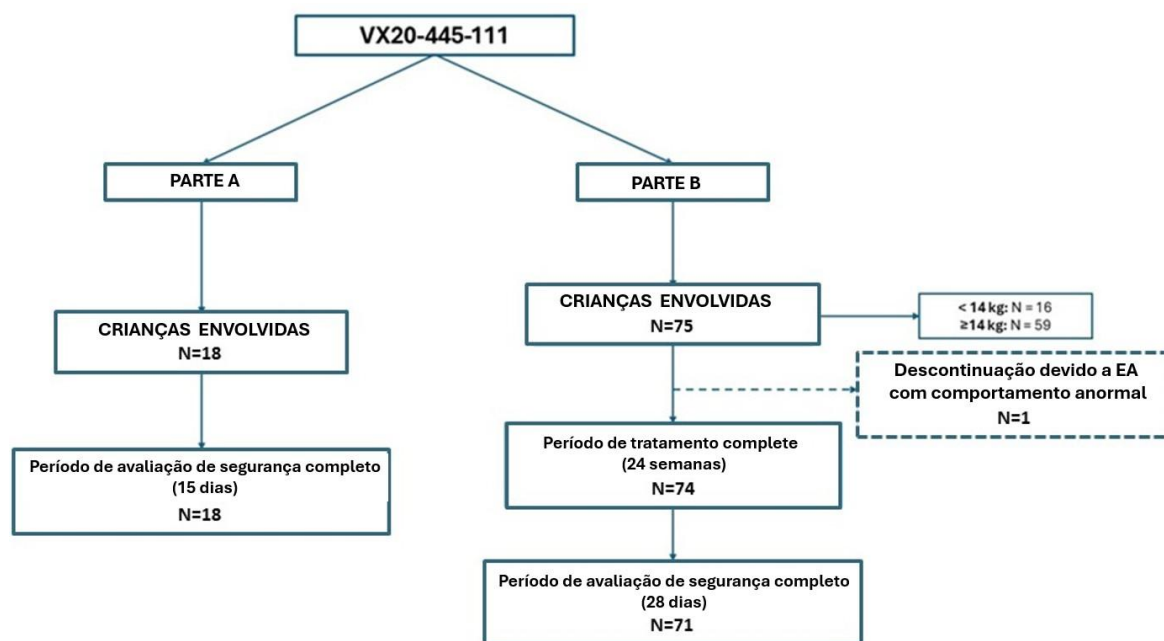


6.4 Caracterização dos estudos selecionados

Goralski e cols., 2023 - VX20-445-111 (NCT04537793) (35)

O estudo VX20-445-111 foi classificado como um ensaio clínico, multicêntrico, de fase III. Entretanto, ele é aberto e de braço único, com tamanho de amostra pequeno. O estudo avaliou a eficácia, segurança, farmacodinâmica e farmacocinética dos granulados de ELX/TEZ/IVA no tratamento da FC em crianças de dois a cinco anos. O estudo foi dividido em duas partes: parte A: incluiu crianças homocigotas ou heterocigotas para a variante F508del (genótipos F/F ou F/MF, respectivamente) e parte B: incluiu crianças com pelo menos uma variante F508del ou uma variante CFTR responsiva ao ELX/TEZ/IVA (no entanto, crianças com variantes não-F508del não foram incluídas), como mostra a **Figura 5**.

Figura 5. Diagrama da disposição dos pacientes no estudo, partes A e B.



Fonte: Diagrama adaptado pelo demandante (APUD dossiê do demandante).

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

Os desfechos primários da parte A foram parâmetros farmacocinéticos, segurança e tolerabilidade. Para a parte B, os desfechos primários foram segurança e tolerabilidade. Os desfechos secundários foram os parâmetros farmacocinéticos e a alteração absoluta em relação ao valor basal até a Semana 24 na concentração de cloreto no suor, no LC12.5, no índice de massa corporal (IMC) e escore z do IMC para a idade, altura e escore z da altura para a idade, peso e escore z do peso para a idade, concentrações de elastase-1 fecal, calprotectina fecal e tripsinogênio imunorreativo sérico e número de exacerbações pulmonares que tiveram critério específico no estudo. A segurança foi avaliada em todas as crianças que receberam pelo menos uma dose do medicamento, considerando a ocorrência de EAs emergentes do tratamento.

6.5 Síntese dos resultados

Os resultados descritos serão referentes a parte B do estudo, devido ao seu tamanho de amostra maior, os desfechos clínicos mais relevantes e ao maior seguimento de acompanhamento, de 24 semanas. A Parte B foi conduzida em 22 locais na América do Norte, Europa e Austrália. No total, 75 crianças foram inscritas e receberam pelo menos uma

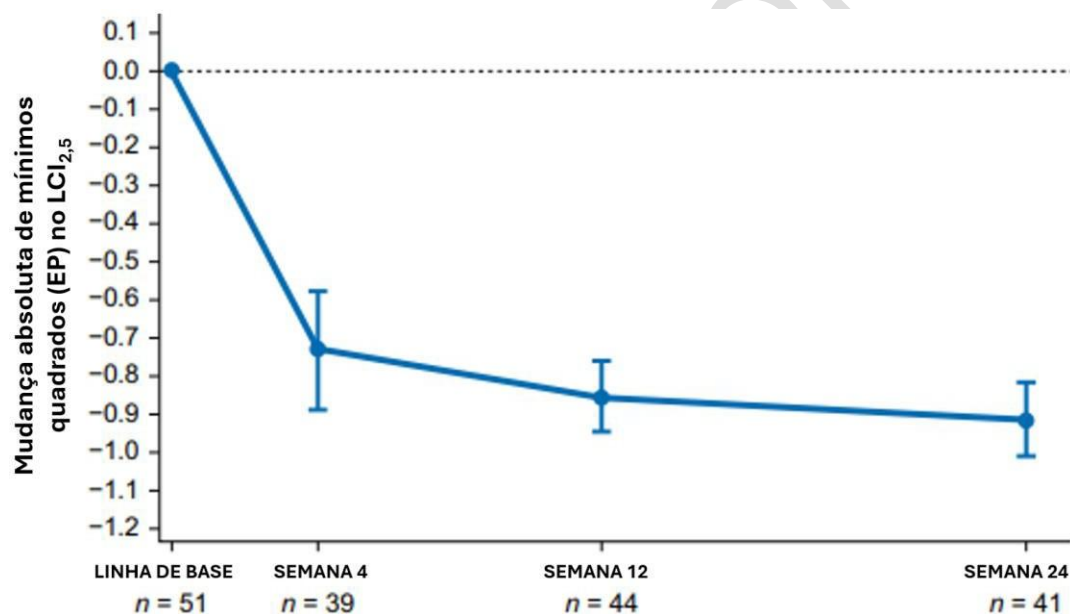
dose de ELX/TEZ/IVA. A idade média (DP) na linha de base foi de 4,1 (1,1) anos, distribuídas nos genótipos, em 30,7% das crianças tendo o genótipo F/F e 69,3% tendo genótipos F/MF. Uma criança (1,3%) descontinuou o estudo devido a um evento adverso de comportamento anormal. Importante salientar que este é um estudo de braço único, portanto, os resultados são comparações da semana 24 em relação a semana 0.

6.5.1 Desfechos de eficácia

Alteração do LCI_{2,5}

O LCI_{2,5} é uma medida sensível para avaliar danos e função pulmonar em crianças e está correlacionado com os resultados da espirometria, já que a espirometria nesta faixa etária é de difícil execução (156). Os valores de referência para o LCI_{2,5} variam com a idade. Com base na equação proposta por Ramsey et al. (2024), o valor esperado de LCI_{2,5} para uma criança de 5 anos é aproximadamente 6,397 (182). No início do estudo, o LCI_{2,5} médio das crianças era 8,41 (DP 1,48) e após 24 semanas houve uma redução de quase uma unidade, -0,83 (IC 95%: -1,01 a -0,66), **Figura 6**. Apesar da diminuição não ser da diferença de um grupo controle, essa diminuição ao longo das 24 semanas pode ser relevante quando comparada ao aumento estatisticamente significativo de 0,40 unidades de LCI_{2,5} por ano observado em crianças menores de seis anos (183).

Figura 6. Alteração absoluta média no LCI_{2,5} desde o início e em cada visita.



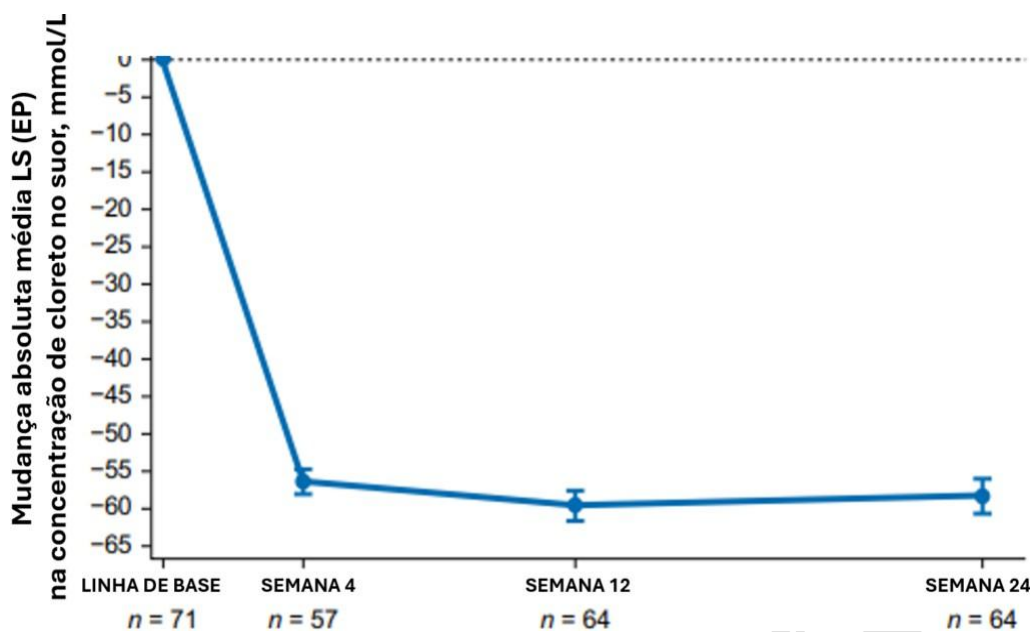
Fonte: Adaptado de Goralski e cols., 2023 (APUD dossiê do demandante)

Função da proteína CFTR – Cloreto no suor

A concentração de cloreto no suor reflete a função da proteína CFTR, que está relacionada à função pulmonar e à sobrevivência em pacientes com FC (105). Valores médios mais baixos de cloreto no suor em pacientes tratados com moduladores da CFTR estão associados a melhores desfechos de saúde (113). No estudo, foi observada uma redução

absoluta média de -57,90 mmol/L (IC 95%: -61,30 a -54,60) na concentração de cloreto no suor até a 24ª semana (Figura 7).

Figura 7. Alteração absoluta média na concentração de cloreto no suor desde o início e em cada visita.



Fonte: adaptado de Goralski e cols., 2023 (Apud dossiê do demandante)

As concentrações de cloreto no suor, foram avaliadas de forma categórica, crianças que alcançaram níveis <60 mmol/L (concentração acima do normal, mas abaixo do limite diagnóstico para FC) e <30 mmol/L (concentração normal) na semana 24. Todas as crianças com genótipo F/F (n=22/22) e 85,1% (n=40/47) das crianças com genótipos F/MF apresentaram concentrações <60 mmol/L, sendo que 63,6% das crianças com genótipo F/F e 12,8% das com genótipos F/MF apresentaram concentrações <30 mmol/L na semana 24.

Exacerbações pulmonares

Das 75 crianças tratadas com ELX/TEZ/IVA, 12 apresentaram exacerbações pulmonares, totalizando 12 episódios durante o período de 24 semanas de tratamento, resultando em uma taxa média de 0,32 exacerbações pulmonares por ano. É importante observar que a taxa de exacerbações pulmonares foi baixa neste estudo e que, por ter sido conduzido durante a pandemia de Covid-19, a ocorrência de exacerbações pode ter sido afetada pelo distanciamento social.

Como referência de comparação, no Brasil, estima-se que 1 em cada 3 internações por FC no SUS ocorra em pacientes com menos de 6 anos de idade (171).

Alteração absoluta no IMC e peso

No início do estudo, os valores médios de IMC e peso estavam adequados para a idade. O uso de ELX/TEZ/IVA conseguiu manter ou melhorar os resultados durante as 24 semanas de observação. Ao longo do acompanhamento, houve um aumento gradual no escore z de IMC por idade.

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

A elastase-1 fecal é uma enzima proteolítica pancreática usada como marcador de função pancreática. Concentração de elastase-1 fecal abaixo de 200 µg/g indica insuficiência pancreática exócrina (185). Da mesma forma, os níveis de tripsinogênio imunorreativo refletem a gravidade da doença pancreática e a função pancreática, sendo utilizados na triagem neonatal de FC (186).

No início do estudo, apenas duas crianças apresentavam concentração de elastase-1 fecal superior a 200 µg/g. Após 24 semanas, a alteração absoluta média na concentração de elastase-1 fecal foi de +39,5 µg/g (±89,2). Além disso, quatro crianças passaram a estar fora da faixa diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina, com concentração de elastase-1 fecal >200 µg/g. Da mesma forma, a alteração absoluta média desde o início até a semana 24 na concentração de tripsinogênio imunorreativo sérico foi de -166,6 µg/L (±285,0).

Inflamação intestinal – Alteração na concentração de calprotectina fecal

A concentração de calprotectina fecal é um marcador de inflamação intestinal e está significativamente elevada em crianças com FC, desde a primeira infância (187). No estudo, a alteração absoluta média na concentração de calprotectina fecal foi de -289,66 mg/kg (±719,72) ao longo de 24 semanas, indicando melhora na inflamação intestinal.

6.1.2 Desfecho de segurança

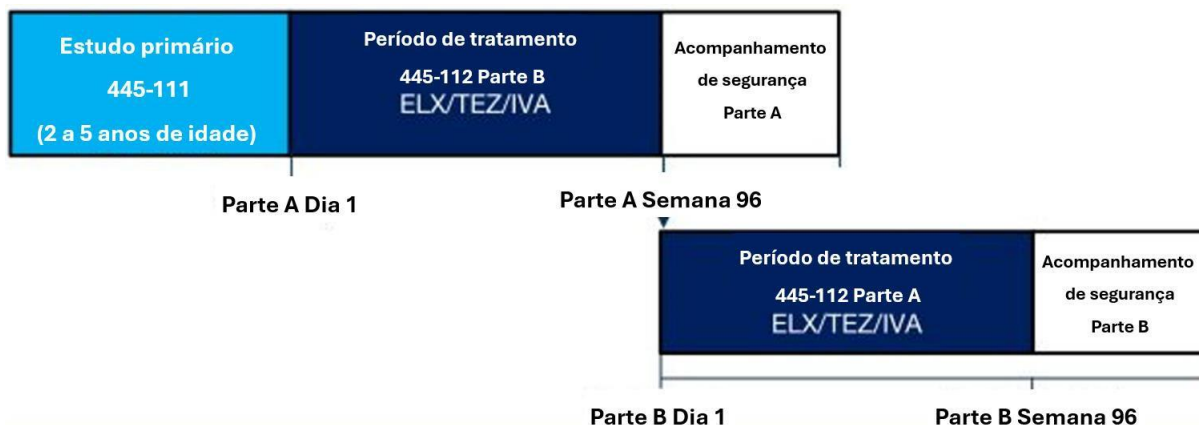
O perfil de segurança de ELX/TEZ/IVA em pacientes de dois a cinco anos foi compatível com o de pacientes com seis anos ou mais, sem novos eventos de segurança identificadas. Na parte A do estudo, 18 crianças que tomaram ELX/TEZ/IVA foram acompanhadas por 15 dias, das quais 83,3% apresentaram pelo menos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

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

Estudo 445-112 (extensão do VX20-445-111) (36)

Pacientes que concluíram o estudo VX20-445-111 foram convidados a participar de um estudo de extensão multicêntrico, aberto, com duração de 192 semanas, projetado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de ELX/TEZ/IVA. Assim como o estudo pivotal, o estudo de extensão foi dividido em duas partes, e aqueles que concluíram a Parte A foram elegíveis para a Parte B, Figura 8.

Figura 8. Diagrama da disposição dos pacientes nas partes A e B do estudo de extensão.



Fonte: dossiê do demandante.

Os resultados da parte B do estudo ainda se encontra em acompanhamento. Os resultados descritos são de 96 semanas de tratamento na Parte A. A melhora na função da proteína CFTR e na função pulmonar foi mantida em relação ao estudo pivotal, demonstrando a manutenção das alterações a longo prazo da intervenção com ELX/TEZ/IVA, **Figura 9** e **Figura 10**.

Figura 9. Alteração absoluta na função pulmonar (LCI2.5 em unidades) por visita

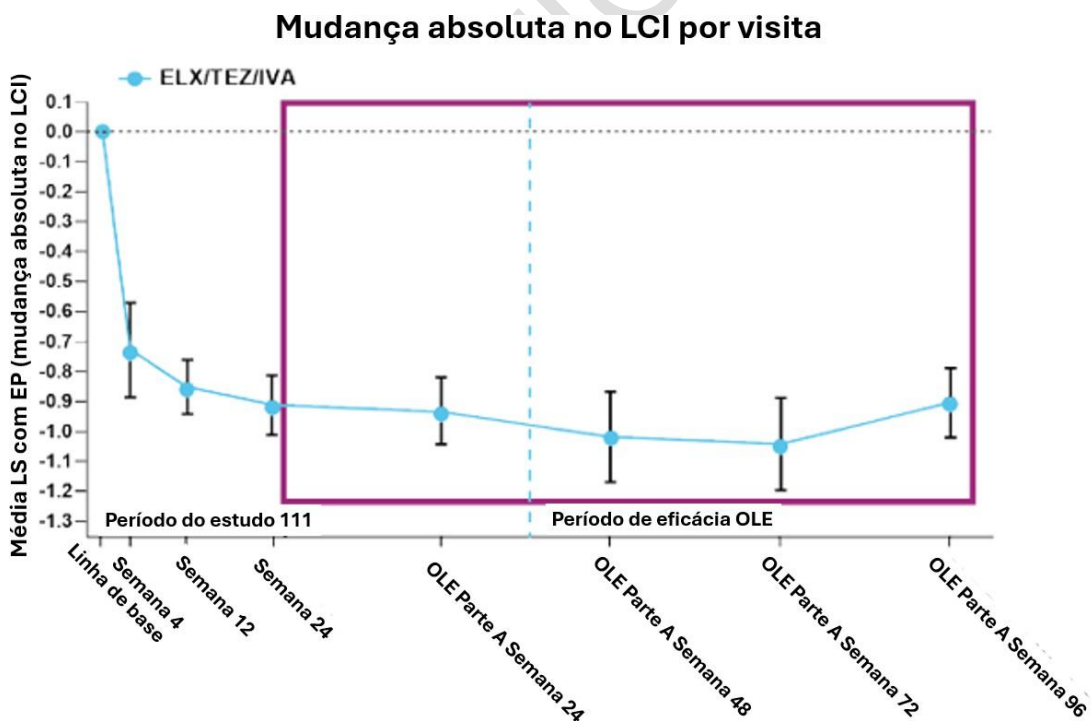
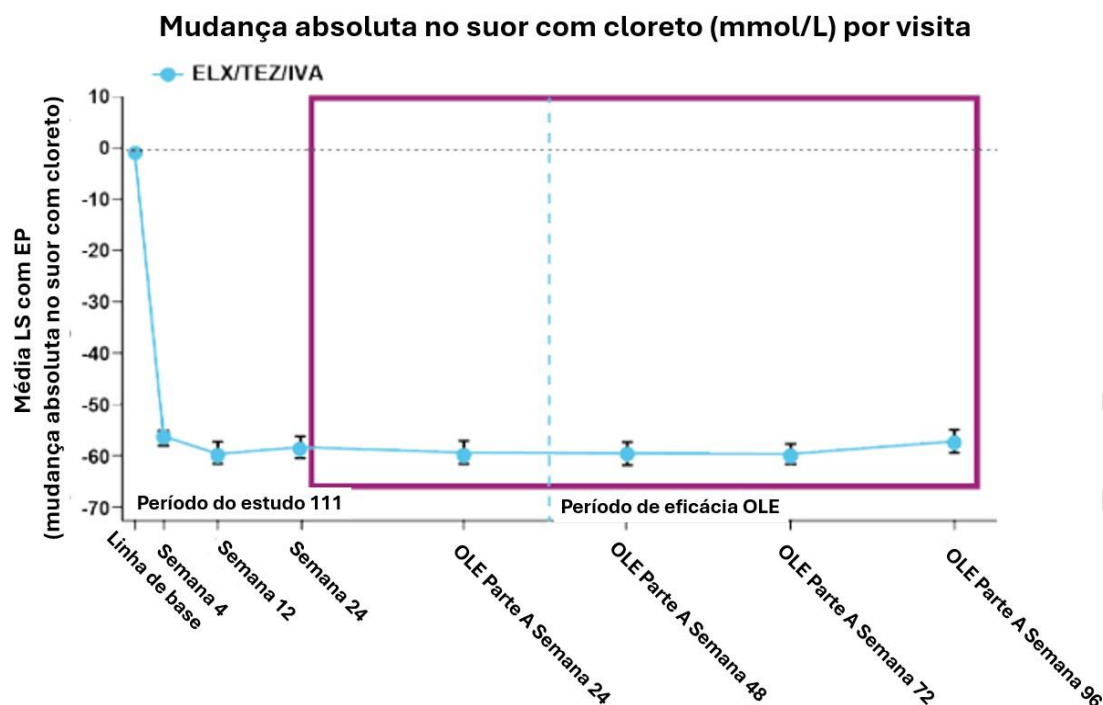


Figura 10. Alteração absoluta na função da proteína CFTR (concentração de cloreto no suor em mmol/L) por visita



O desenvolvimento das crianças permaneceu similar, sem alterações significativas nos escores Z de peso, altura e IMC. Foram observados aumentos contínuos na concentração média de elastase-1 fecal, com proporção crescente de pacientes atingindo concentrações ≥ 200 mcg/g (8,0% no estudo pivotal e 12,9% após 96 semanas), demonstrando melhora contínua na função pancreática exócrina com o uso de ELX/TEZ/IVA. Além disso, a alteração absoluta média nas concentrações de calprotectina fecal e tripsinogênio imunorreativo sérico foram de -271,93 mg/kg ($\pm 725,50$) e -189,9 mcg/L ($\pm 292,6$), respectivamente.

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

7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Para avaliação do risco de viés, as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde recomendam o uso de ferramentas padronizadas para cada desfecho, como o a ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2.0) da Cochrane, ou o Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBIN-I), para que os resultados sejam graduados, permitindo melhor compreensão dos riscos de viés. Entretanto, tais instrumentos não são adequados para ensaios clínicos sem grupo comparador, portanto, não há ferramenta formal para analisar o risco de viés de ensaios clínicos sem grupo controle. Desta forma, a ausência de grupo controle limita a avaliação de domínios críticos, comprometendo os resultados observados. Nesse contexto, estudos de braço único são, em geral, considerados como evidência de maior incerteza, com potencial de alto risco de viés, dado que a base de julgamento envolve a relação do grupo que recebeu a intervenção analisada e seu grupo controle (ex. viés de seleção, viés de desvio de intervenção, viés de dados faltantes, viés de mensuração).

Relatório preliminar

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)(37).

O demandante encaminhou a avaliação realizada, mas como o grupo de estudos considerados como evidência foi diferente do considerado pela Conitec, e a avaliação da certeza da evidência não foi considerado adequado. A Conitec fez a avaliação e pode ser visto no Quadro 4.

O estudo de Goralski et al. (2023) (32,34) apresenta limitações metodológicas relevantes, com potenciais vieses identificados, (35,37) de acordo com a ferramenta RoB 2.0, contribuindo para o rebaixamento da confiança, devido ao fato de se tratar de um ensaio clínico de braço único. Na avaliação do estudo pela ferramenta GRADE, realizada pelo DGITS, o domínio 'evidência indireta' foi o único para o qual a certeza não foi reduzida. Dessa forma, para todos os outros desfechos avaliados, a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Os detalhes sobre esta avaliação estão descritos no Quadro 4.

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

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Certainty assessment					Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ELX/TEZ/IVA	MCS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Índice de Depuração Pulmonar (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: número de exalações necessárias para reduzir a concentração de gás inerte a 1/40 (ou 2,5%) da concentração inicial)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado gradiente de dose-resposta ^d	50	0	-	mean 0.63 respirações menor (1.01 menor para 0.66 menor)	⊕○○○ Muito baixa ^{abc}	CRÍTICO
Função da proteína CFTR (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: mmol/L)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^d	69	0	-	mean 57.9 mmol/L menor (61.3 menor para 54.6 menor)	⊕○○○ Muito baixa ^{abc}	CRÍTICO
Função da proteína CFTR - cloreto no suor, <60 mmol/L (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: <60 mmol/L)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^d	62/69 (89.0%)	0.0%	não estimável	-- por 1.000 (de - para -)	⊕○○○ Muito baixa ^{abc}	CRÍTICO
Função da proteína CFTR - cloreto no suor, <30 mmol/L (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: <30 mmol/L)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^d	20/69 (29.0%)	0.0%	não estimável	-- por 1.000 (de - para -)	⊕○○○ Muito baixa ^{abc}	CRÍTICO
Exacerbações pulmonares (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Número de exacerbações pulmonares)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^d	12/75 (16.0%)	0.0%	não estimável	-- por 1.000 (de - para -)	⊕○○○ Muito baixa ^{abc}	IMPORTANTE
Alteração absoluta no IMC (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: IMC)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^d	75	0	-	mean 0.1 Escore Z IMC mais alto (0 para 0.2 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{abc}	IMPORTANTE
Função pancreática (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: µg/g)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^d	54	0	-	mean 39.5 µg/L mais alto (15.5 mais alto para 63.69 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{abc}	IMPORTANTE

Inflamação intestinal (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: mg/kg)

1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^a	75	0	-	mean 289.66 mg/Kg menor (453.22 menor para 126.1 menor)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	---	---	----------------------------------------------------------------	--------------------------------------	------------

Eventos Adversos Graves (seguimento: média 24 semanas)

1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^a	2/75 (2.7%)	0.0%	não estimável	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------	------	---------------	-------------------------------------	--------------------------------------	---------

Eventos adversos (Qualquer EA) (seguimento: média 24 semanas)

1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^a	74/75 (98.7%)	0.0%	não estimável	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	------	---------------	-------------------------------------	--------------------------------------	------------

CI: Confidence interval

Explanations

a. Ensaio clínico de braço único

b. Sem dados suficientes para análise mais concreta, só há 1 ensaio clínico de braço único. Por outro lado, a população difere da idade de outros estudos de verificaram a eficácia em uma população mais velha

c. Há somente 75 pacientes no único ensaio de braço único, e como esperado os resultados são sensíveis a aos dados de cada indivíduo.

9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

9.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. O **Quadro 5** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da 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 dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del.

Parâmetro	Especificação	Comentário
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	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com fibrose cística com dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del.	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 (Sistema Único de Saúde)	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs). Modelado através dos valores de VEF1 para estimar sobrevida. Pacientes em ELX/TEZ/IVA apresentam a mesma redução na taxa de declínio da função pulmonar entre 2 e 5 anos que ocorre no período pós-agudo do uso de ELX/TEZ/IVA. Ao completar 6 anos, experimentam a melhora aguda observada no estudo de 6 a 11 anos, seguida pela mesma taxa de declínio observada entre 2 e 5 anos. Taxas de descontinuação, adesão ao tratamento e eventos adversos foram obtidas dos estudos 111 e 112, específicos para pacientes de 2 a 5 anos.	Parcialmente adequado. Importante salientar que a sobrevida foi estimada a partir de um desfecho intermediário e extrapolado para a vida toda, gerando incerteza sobre o tamanho do efeito utilizado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	O uso de ELX/TEZ/IVA proporcionou um aumento médio de 2,4% em ppVEF ₁ ao longo da vida, em comparação com uma redução de 38,5% no braço MCS. Houve uma redução de 96,2% na proporção de pacientes submetidos a transplante pulmonar e um aumento de 69,9% na proporção de anos de vida não descontados com doença leve. O tratamento com ELX/TEZ/IVA mostrou sobrevida incremental de 4,5 anos (18,5 vs. 14,0) (descontados). ELX/TEZ/IVA proporcionou 5,8 AVAQs (18,4 vs. 12,6) (descontados) e 37,8 AVAQs (60,1 vs. 22,3) (não descontados). O RCEI vs. MCS é de R\$ 763.514 por AVAQ ganho.	Adequado.

Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (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 diagnosticados com fibrose cística com dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del.

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

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 uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos clínicos e humanísticos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica 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 de análise de cenários.

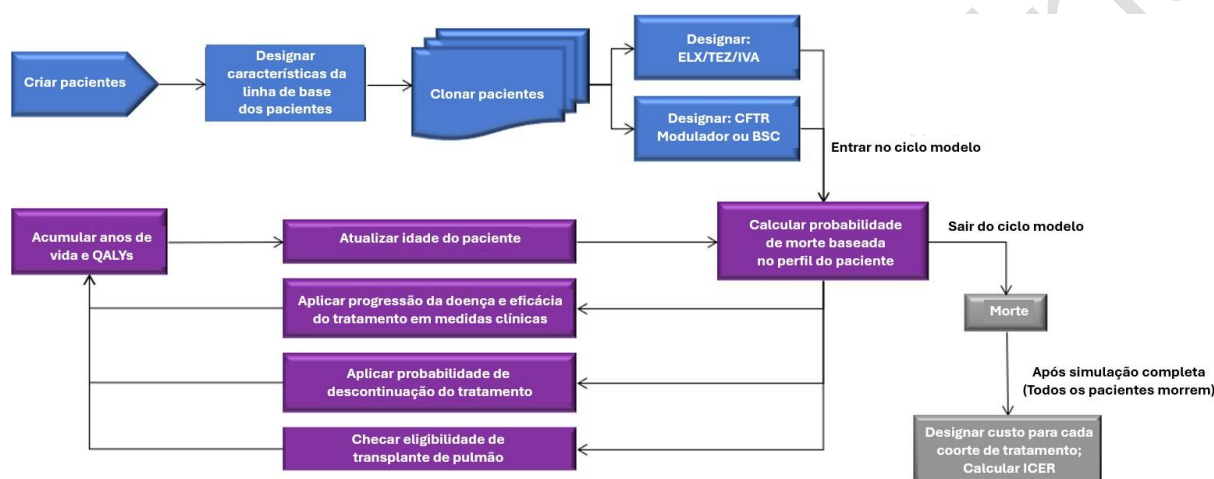
9.1.4 Método de modelagem

Um 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 sobrevivência. 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 cada comparação, são simuladas duas coortes de pacientes com características basais idênticas, com o objetivo de estimar os custos e desfechos em pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA ou com o comparador.

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. Um total de 2.000 pacientes foram simulados para cada coorte de tratamento, a fim de garantir resultados estáveis no modelo. O uso de coortes idênticas assegura que quaisquer diferenças entre as duas coortes nos resultados modelados sejam atribuíveis ao tratamento recebido e não a diferenças nas características basais dos pacientes. O modelo de microsimulação pode ser visto na **Figura 11**.

Figura 11. 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 com fatores preditores de sobrevivência, baseados no estudo de Liou e cols. (2013) (38). Os preditores foram:

- Idade;
- Sexo;
- Porcentagem prevista do volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF1).
 - Dados de ppVEF1 não estão disponíveis para pacientes entre 2 e 5 anos, pois a espirometria não é um teste sensível e viável para essa faixa etária. Portanto, as características do perfil de risco basal dos pacientes entre 2 e 5 anos foram derivadas por amostragem de dados individuais (sexo, ppVEF1 e escore z de peso por idade) de pacientes entre 6 e 11 anos dos ensaios clínicos e atribuídas aleatoriamente às idades 2, 3, 4 e 5 anos.
- 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 da sobrevida entre as coortes de tratamento são causadas por diferenças em ppVEF1 e no número anual de exacerbações pulmonares, já que se assume que o tratamento com ELX/TEZ/IVA afeta essas duas características em pacientes que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos.

Inputs do modelo

A distribuição dos pacientes com relação aos genótipos é apresentada na Tabela 2.

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

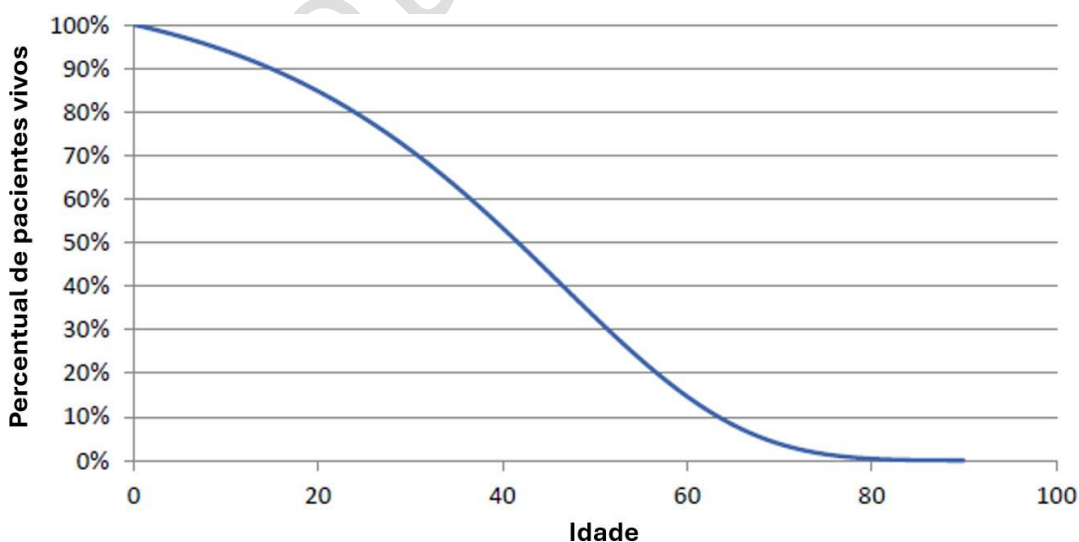
Genótipo de FC	Prevalência
F/F	41,2%
F/MF	46,1%
F/G	3,4%
F/RF	9,3%

Fonte: elaboração própria.

A sobrevida subjacente da população com FC sem o uso de ELX/TEZ/IVA foi baseada na curva publicada no relatório do REBRAFC de 2016 (6). Assim, foi criada uma função ajustando equações paramétricas aos dados observados para derivar uma curva de referência que fornece probabilidades de sobrevida. Essas curvas projetadas foram usadas para estimar risco basal de mortalidade em pacientes com FC.

Desta forma, os dados de sobrevida projetados para toda vida foram modelados através da distribuição de Gompertz (**Figura 12**), obtidos da digitalização dos dados da curva de Kaplan-Meier do estudo publicado pela REBRAFC.

Figura 12. Projeções de sobrevida do caso base, assumindo distribuição de Gompertz – baseada na população do REBRAFC.



Fonte: Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) 2016.(39)

Para relacionar as características individuais à probabilidade de sobrevida, a razão de risco (HR) para cada indivíduo na linha de base foi estimada por referência à mortalidade específica por idade da curva geral de sobrevida. Após a linha de base, a razão de risco é recalculada a cada ciclo do modelo, ajustando os valores para mudanças nas características clínicas ao longo do tempo usando o modelo de Cox desenvolvido por Liou et al. (2001) (40).

O modelo de Cox de Liou e cols. (2001)(40) foi utilizado e as variáveis e seus respectivos coeficientes são apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Variáveis preditivas de sobrevida no modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al. (2001)(40) e respectivos coeficientes.

Variável	Coefficiente	Erro padrão
Idade (por ano)	0,011	0,0049
ppVEF1 (por ponto percentual)	-0,042	0,0025
Sexo (feminino = 1)	0,15	0,074
Escore z de peso por idade	-0,28	0,041
Suficiência pancreática (sim = 1)	-0,14	0,23
Diabetes mellitus (sim = 1)	0,44	0,098
<i>S. aureus</i> (sim = 1)	-0,25	0,09
<i>B. cepacia</i> (sim = 1)	1,41	0,19
Número anual de exacerbações 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, onde β_j é o coeficiente do modelo de riscos proporcionais de Cox de Liou et al., (2001)(40)

$$HR_i = e^{\beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_9(x_9 - \bar{x}_9)} \quad (39)$$

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

Dados de ppVEF1 não estão disponíveis para pacientes entre 2 e 5 anos, pois a espirometria não é um teste sensível e viável para essa faixa etária, conforme descrito na seção de Monitoramento do Paciente. Portanto, as características do perfil de risco basal dos pacientes entre 2 e 5 anos foram derivadas por amostragem de dados individuais (sexo, ppVEF1 e escore z de peso por idade) de pacientes entre 6 e 11 anos dos ensaios clínicos e atribuídas aleatoriamente às idades 2, 3, 4 e 5 anos. Além disso as características basais também consideraram das subpopulações com genes diferentes (F/MF, F/F, F/Gating e F/RF).

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) (42,43).

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) (6).

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 atualizadas 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(35,36). 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 os pacientes completarem 6 anos de idade (idade em que o acompanhamento do ppVEF1 se inicia), dados de ensaios clínicos específicos de idade e genótipo. No entanto, o ppVEF1 não é medido no que envolvem pacientes de a 6 anos de idade, assim sendo, os pacientes que completam 6 anos no modelo, recebem um aumento agudo equivalente ao observado nos estudos com pacientes de 6 a 11 anos. Um resumo do aumento agudo no ppVEF1 está apresentado na **Tabela 4**. Como os dados do efeito do tratamento são ajustados para placebo, os pacientes tratados apenas com MCS não apresentam alteração no ppVEF1 durante o período agudo inicial.

Tabela 4. Inputs do modelo para o aumento agudo do ppVEF1 em relação ao valor basal durante o período de acompanhamento dos ensaios clínicos.

Genótipo	Aumento agudo no ppVEF1 aplicado no modelo para indivíduos que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos de idade
F/MF	+11,0 aplicado aos 6 anos de idade com base na variação observada em pacientes F/MF com idades entre 6 e 11 anos (44)
F/F	+13,9 aplicado aos 6 anos de idade com base na variação ajustada por placebo em relação ao valor basal, observada em pacientes F/F com idades entre 6 e 11 anos no Estudo 106 ITC (45)
R/RF	+7,7 aplicados aos 6 anos de idade com base na eficácia observada em pacientes F/RF com idade ≥ 12 anos e na eficácia relativa observada na população de 6 a 11 anos em comparação com a população com idade ≥ 12 anos(46)
	+13,3 aplicado aos 6 anos de idade com base na eficácia observada em pacientes F/Gating com idade ≥ 12

F/Gating anos e na eficácia relativa observada na população entre 6 e 11 anos em comparação com a população ≥ 12 anos(46).

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

Declínio em longo prazo de ppVEF1

As estimativas de declínio anual da função pulmonar na ausência de tratamento com um modulador da CFTR e aplicadas ao longo do horizonte temporal para MCS foram obtidas a partir de três estudos em mundo real e estão descritas na Tabela 20. Um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com variante F/RF (n = 889 pacientes) ou variante F/F (n = 11.916 pacientes) do Registro de Pacientes da Cystic Fibrosis Foundation, no período de 2006 a 2014 (234). A análise derivou taxas anuais específicas de declínio do ppVEF1 separadas para as populações F/F e F/RF. Os dois últimos estudos são prospectivos, multicêntricos, baseados em consultas, de caráter observacional, envolvendo pacientes com fibrose cística nos Estados Unidos e no Canadá, incluindo todos os genótipos. Foram conduzidos em adultos com idade ≥ 18 anos (N = 4.161; dados coletados entre 1994 e 2005) e em pacientes pediátricos com idade < 18 anos (N = 4.866; dados coletados entre 1994 e 1997), respectivamente (47).

Na ausência de taxas específicas de declínio da função pulmonar por genótipo para as populações F/MF e F/Gating, foram aplicadas as taxas de declínio do ppVEF1 relatadas para pacientes F/F no estudo de Sawicki et al. (234). Essa é uma suposição razoável, considerando a carga de doença semelhante e a progressão esperada para pacientes com F/F e outros genótipos que contêm F508del (48,49). Além disso, em dados relatados em uma revisão sistemática, oito estudos avaliaram o efeito do genótipo CFTR sobre o declínio da função pulmonar. Os resultados gerais sugeriram que pacientes F/F e heterozigotos para F508del apresentaram uma taxa semelhante de declínio da função pulmonar ao longo do tempo (50). Outra análise do Registro Canadense de Pacientes com Fibrose Cística constatou que tanto os pacientes F/F quanto os heterozigotos para F508del apresentaram um declínio de aproximadamente 10% no ppVEF1 ao longo de um período de 9 anos (51).

Tabela 5. Inputs do modelo para a variação anual dependente da idade no ppVEF1.

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

Legenda: F: variante F508del; MF: Variante "Minimal function"; ppVEF1: percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo. Fonte: (47)

A eficácia do tratamento com ELX/TEZ/IVA, foi considerada uma redução no declínio da função pulmonar ao grupo tratado. Desta forma, no grupo tratado com ELX/TEZ/IVA, para o declínio anual da função pulmonar aplicou-se uma redução de 90% nas taxas de declínio observadas entre pacientes não tratados, sobre a progressão da doença ao longo

do modelo, que é um cenário conservador já que os estudos (52), mostraram menores taxas de declínio da função pulmonar.

Para refletir a preservação da função pulmonar em pacientes que iniciaram o tratamento com ELX/TEZ/IVA entre 2 e 5 anos de idade, foi assumida uma redução na proporção de perda da função pulmonar até que os pacientes completassem 6 anos. A taxa de redução do declínio da função pulmonar durante as idades de 2 a 5 anos com ELX/TEZ/IVA, em comparação com MCS, foi considerada a mesma que a adotada de forma conservadora para a redução do declínio do ppVEF1 após o período de melhora aguda, ou seja, 90%. No entanto, não há dados para esta estimativa.

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

Taxa de preservação da função pulmonar

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

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

Exacerbação pulmonar

O modelo de microssimulação acompanha as exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalizações, pois esses são os tipos de eventos que são preditivos da sobrevivência em pacientes com fibrose cística (40). 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) (43) em que as taxas de exacerbações pulmonares que requerem tratamento com antibióticos IV e/ou hospitalização aumentaram conforme o ppVEF1 diminuía. Os dados relatados foram ajustados a uma função exponencial para fornecer uma relação contínua entre as taxas de exacerbação pulmonar e o ppVEF1 (42):

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

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

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, a taxa calculada do efeito do ELX/TEZ/IVA, calibrada, foi de 0,31 e foi adotada para todos os genótipos.

Escore Z de peso para idade

Os pacientes que iniciaram o tratamento entre 2 e 5 anos não apresentaram alteração no escore Z de peso para idade. O escore Z de peso para idade basal foi considerado normal, e os pacientes mantiveram esse resultado durante o acompanhamento(35).

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. Assumiu-se que pacientes que iniciam o tratamento entre 2 e 5 anos de idade não estão em risco de desenvolver diabetes antes dos 6 anos.

O risco de desenvolver diabetes em cada ciclo do modelo foi estimado com base na prevalência anual de casos de DRFC no Brasil, de acordo com o REBRAFC 2021 (6), 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 (53), adotada devido a falta de dados nacionais.

Este foi um estudo longitudinal conduzido em 50 clínicas de fibrose cística no Reino Unido, no qual 8.029 pacientes com idades entre 0 e 64 anos foram acompanhados. Desse total, 526 pacientes desenvolveram diabetes em um acompanhamento total de 15.010 pessoas-ano. Na ausência de estimativas de incidência específicas por genótipo, a incidência anual de DRFC derivada desse estudo foi aplicada a todos os pacientes, **Tabela 6**.

Tabela 6. 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(35). As taxas anualizadas de

descontinuação para o período pós-inicial/agudo (24–72 semanas) foram derivadas do estudo de extensão. A Tabela 7 apresenta as taxas anuais de descontinuação por genótipo. O modelo não assume descontinuação de ELX/TEZ/IVA após o período pós-inicial/agudo.

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

Tabela 7. Taxa anual de descontinuação no tratamento de FC com ELX/TEZ/IVA

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

Adesão ao tratamento

Com base nos dados de contagem de comprimidos do Estudo 111, a taxa de adesão específica ao tratamento (99,5%) é aplicada ao custo de ELX/TEZ/IVA durante o período de 24 semanas do estudo(35). A mesma taxa de adesão foi aplicada para todos os genótipos.

Após 24 semanas, foi aplicada uma taxa de adesão de 80% para refletir a adesão ao tratamento esperada em um cenário de mundo real. Essa estimativa foi baseada nos resultados de um estudo de coorte retrospectivo que analisou o impacto do ivacaftor sobre a utilização de recursos de saúde em um banco de dados administrativo dos Estados Unidos (54). 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.

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: $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg; (c) hipercapnia: $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg; e (d) evolução clínica com exacerbações mais frequentes e mais graves ou infecções por cepas bacterianas multirresistentes (55–57). 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.

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 (58). 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 (59).

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 (60). Essa regra foi aplicada para incluir eventos mais propensos a ocorrer em pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA do que em pacientes que recebem apenas MCS.

Para a população de 2 a 5 anos de idade que recebeu tratamento com ELX/TEZ/IVA, as taxas de eventos adversos para pacientes F/MF e aplicadas a todos os genótipos nessa faixa etária (35). As taxas de eventos adversos do MCS para pacientes de 2 a 5 anos para pacientes F/F e aplicadas a todos os genótipos nessa faixa etária (61,62).

A probabilidade de ocorrência de cada EA observado durante as respectivas durações dos estudos foi convertida em taxas constantes de eventos, para serem utilizadas como inputs no modelo. As taxas de EAs foram aplicadas ao longo de todo o horizonte temporal. A Tabela 24 apresenta a lista de EAs incluídos e as taxas anualizadas de ocorrência.

Tabela 8. Taxas de eventos adversos por comparador para pacientes que iniciam tratamento entre 2 e 5 anos de idade.

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

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 granulados orais, é o mesmo já efetuado para o medicamento em comprimidos, em contrato com o Ministério da Saúde (R\$ 35.231,28). O custo anual do tratamento com ELX/TEZ/IVA de R\$ 459.579,47 foi calculado considerando o número total de 56 envelopes nas embalagens, o regime posológico de 2x por dia e 365,25 dias por ano.

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. Este pressuposto de redução é legítimo, pois historicamente é conhecido a redução do preço da tecnologia quando há quebra da patente, mas tendo em vista que há incerteza do momento que um genérico entrará no mercado para competir com a tecnologia analisada, este pressuposto traz incerteza ao modelo e pode subestimar o resultado da análise de custo-efetividade. Desta forma, é importante que este pressuposto seja investigado na análise de sensibilidade do modelo.

Custo anual do monitoramento de moduladores da CFTR

O custo dos exames de função hepática e das consultas oftalmológicas é aplicado aos pacientes que recebem ELX/TEZ/IVA, conforme a seção “Advertências e Precauções” da bula (Apêndice 2). Os exames de função hepática são recomendados mensalmente nos primeiros seis meses, e nos meses nove e doze após o início do tratamento. Também são previstas duas consultas com o profissional de saúde ocular no primeiro ano, totalizando R\$ 68,24. Para os anos subsequentes, considera-se um exame de função hepática e uma consulta médica por ano, totalizando R\$ 16,03. Os custos dos procedimentos foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP), sendo: 0202010643 – Dosagem de transaminase glutâmico-oxaloacética (GOT) (R\$ 2,01); 0202010651 – Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (GPT) (R\$ 2,01); 0202010201 – Dosagem de bilirrubina total e frações (R\$ 2,01); 0301010072 – Consulta médica especializada (R\$ 10,00)

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 (63,64).

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 (65). 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 (29). 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 9.

Tabela 9. 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

Legenda: 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)(66), 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%, $p = 0,033$). 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 10 mostra o custo de um evento de exacerbação pulmonar por faixa de ppVEF1.

Tabela 10. Custo de um evento de exacerbação pulmonar por ppVEF1

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

Legenda: 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 (63,64).

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 11 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 11. 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 evento adverso

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 12. 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 (63).

Tabela 12. Custo por evento adverso

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

Gripe	R\$ 582,42	R\$ 16,94	R\$ 141,48	R\$ 57,66	R\$ 0,00	R\$ 77,28	R\$ 18,98	03.03.14.015-1 - Tratamento de pneumonia ou influenza (gripe)
Sinusite	R\$ 152,97	R\$ 0,00	R\$ 5,06	R\$ 0,00	R\$ 10,70	R\$ 13,39	R\$ 13,46	03.03.14.010-0 - Tratamento de infecções agudas do trato respiratório superior
Bilirrubina sanguínea aumentada	R\$ 139,42	R\$ 0,00	R\$ 4,61	R\$ 27,88	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 3,02	03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos
Custo anual total por paciente	R\$ 193,64	R\$ 360,94	R\$ 322,93	R\$ 81,07	R\$ 212,05	R\$ 171,12		

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 (63). 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. 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. (67,68) 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, onde U é o escore de utilidade obtido no EQ-5D e β_0 , β_1 e β_2 são os coeficientes do modelo.

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

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 13. 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.

Tabela 13. 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 (68). O valor não foi ajustado para o Brasil, pois reflete a mudança absoluta entre estágios de saúde.

Utilidade incremental específica do tratamento

Atribuir escores de utilidade apenas com base em ppVEF1 e exacerbações pulmonares pode não capturar os benefícios extrapulmonares de ELX/TEZ/IVA, como as melhorias em outros órgãos e ganhos gerais em funcionamento, bem-estar e qualidade de vida não relacionados aos desfechos respiratórios, como foi verificado nos estudos clínicos de fase 3 com ELX/TEZ/IVA, o tratamento proporcionou benefícios em domínios não respiratórios do CFQ-R, como funcionamento físico, funcionamento social, percepção de saúde, vitalidade e carga do tratamento. Desta forma, o demandante coloca no modelo uma utilidade incremental, para capturar 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. O Estudo 102 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 (69).

As análises pós-hoc do Estudo 102 mostraram que ELX/TEZ/IVA melhorou substancialmente os valores de utilidade do CFQ-R-8D em comparação ao placebo (70). A utilidade média no início do estudo foi 0,81 nos dois grupos (ELX/TEZ/IVA e placebo). Na semana 4, a utilidade média aumentou 0,07 entre pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA e caiu 0,01 entre os tratados com placebo.

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

As análises pós-hoc do TRAJECTORY IA2 também demonstraram melhora substancial nos valores de utilidade CFQ-R-8D com ELX/TEZ/IVA em relação ao início do estudo. 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 (33). 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) (42), 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) (71). Os autores analisaram as medidas dos pacientes que receberam transplante pulmonar bilateral no estudo de Anyanwu et al. (2001)(71), 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 (72).

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 (73–75).

No entanto, como a perspectiva é no âmbito do SUS, mesmo entendendo que os cuidadores podem ter perda da qualidade de vida no processo do cuidado aos pacientes com FC, esta utilidade não deve ser considerada dado a perspectiva da incorporação.

Análise de cenários

Três cenários foram propostos pelo demandante:

1. Cenário base (5,0% para custos e 5% para desfechos em saúde, sem utilidade incremental dos cuidadores);
2. Sem desconto para custos ou resultados em saúde;
3. Desconto diferencial (5,0% para custos e 1,5% para desfechos em saúde);

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

No entanto, 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 Análises 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 APÊNDICE 5.

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 APÊNDICE 5.

9.1.9 Análise de dados

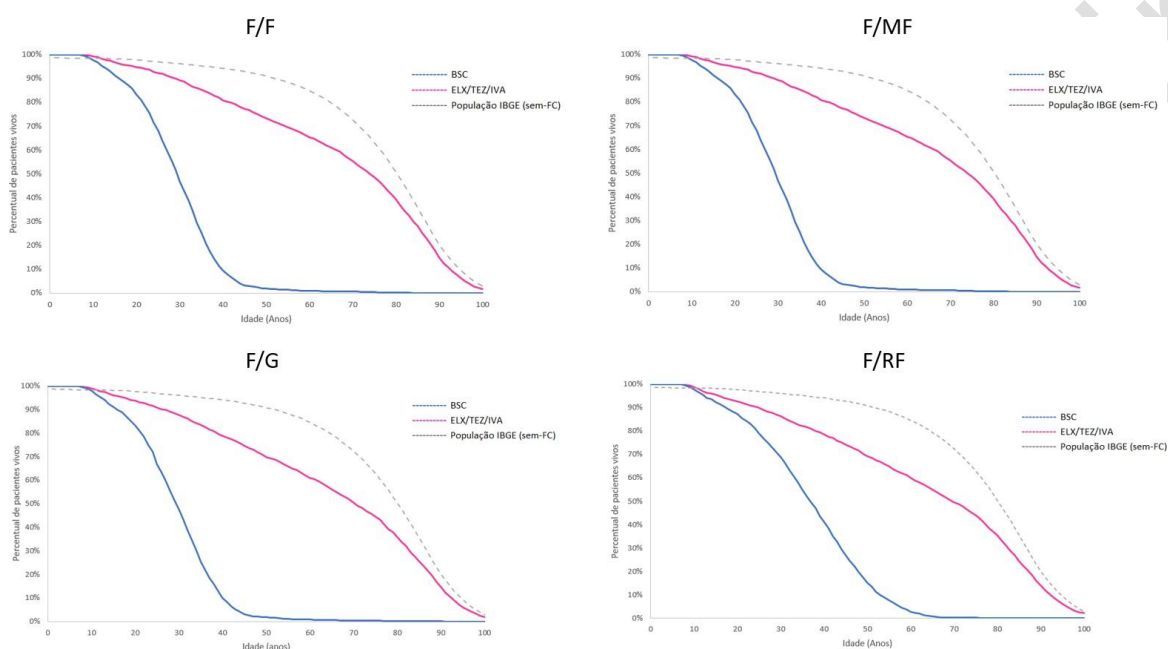
Sobrevida

A intervenção com ELX/TEZ/IVA em pacientes portadores de pelo menos uma variante F508del, iniciando o tratamento entre 2 e 5 anos de idade, apresenta resultados de anos de vida adicionais em comparação ao MCS.

Em termos de sobrevivência dos pacientes, a análise mostrou que o ELX/TEZ/IVA proporcionou um aumento médio ponderado de 35,4 anos de vida (não descontados, 60,7 vs. 25,3). Desta forma, o modelo mostrou que pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA podem alcançar até 71,8 anos de vida, com mínimo de 69,6 e máximo de 73,9, que é um cenário bem otimista frente a história natural da doença, Figura 13.

O modelo também indicou que pacientes que receberam intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA apresentam menos tempo em estágios mais graves da doença. O tratamento aumentou em 70% a proporção de anos vividos com doença leve em comparação ao MCS (95% vs. 56%). Além disso, o uso de ELX/TEZ/IVA reduziu a taxa de exacerbações pulmonares em 86% (0,10 vs. 0,69) e diminuiu em 96% a proporção de pacientes submetidos a transplante pulmonar (0,2% vs. 4,2%), que impacta na qualidade de vida, e este efeito foi considerado no modelo pelos anos de vidas ajustados pela qualidade de vida. Assim, após desconto de 5% para os custos e efeitos, cenário base, houve um incremento de 4,5 anos de vida do braço do ELX/TEZ/IVA em comparação ao MCS (cenário base, 18,5 vs. 14,0).

Figura 13. Curvas de sobrevida modeladas por genótipo



9.1.10 Resultados

Os resultados para ELX/TEZ/IVA em comparação ao MCS em pacientes com genótipos F/MF, F/F, F/RF e F/Gating, na faixa etária de 2 a 5 anos, estão resumidos na Tabela 14. Os resultados ponderados para ELX/TEZ/IVA em comparação ao MCS mostraram uma melhora significativa em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQs), resultando em um ganho descontado de 5,8 AVAQs. A RCEI na população ponderada foi de R\$ 763.514/AVAQ. Caso ambas as novas indicações de ELX/TEZ/IVA sejam incorporadas, é oferecido um desconto adicional de 1%. Com isso, a RCEI resultante é de R\$ 755.809/AVAQ.

Tabela 14. Resultados por genótipo para ELX/TEZ/IVA vs. MCS

Genótipo	Mediana de sobrevida (anos)	Anos de vida incrementais (sem desconto)	AVAQ Incremental (com desconto)	Custo total incremental (R\$) (com desconto)	RCEI com desconto (R\$/AVAQ)
F/F	73,9	37,3	6,1	R\$ 4.434.376	R\$ 728.563
F/MF	70,3	35,2	5,8	R\$ 4.401.120	R\$ 758.172

F/Gating	73,3	36,3	6,0	R\$ 4.427.451	R\$ 734.999
F/RF	69,6	27,3	4,2	R\$ 4.362.626	R\$ 1.039.710
Ponderado	71,8	35,4	5,8	R\$ 4.412.137	R\$ 763.514

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 no exemplo das vacinas. Desta forma, estes cenários alternativos apresentados devem ser observados com ressalva, Tabela 15.

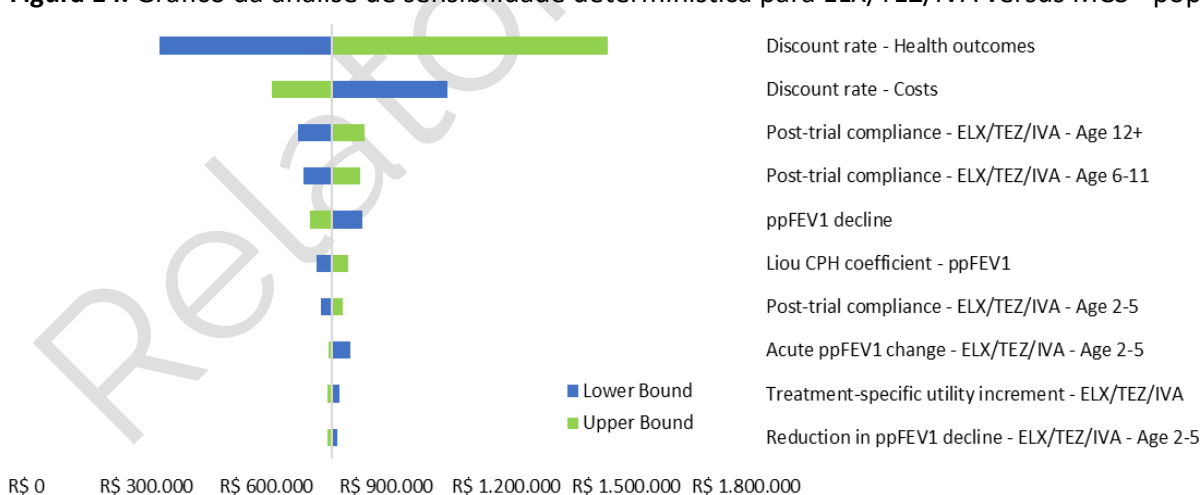
Tabela 15 - Razão de custo-efetividade incremental, com cenário base e alternativos

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

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 2,5% e 7,5%) 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 14.

Figura 14. Gráfico da análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA versus MCS - população ponderada



R\$ 0 R\$ 300.000 R\$ 600.000 R\$ 900.000 R\$ 1.200.000 R\$ 1.500.000 R\$ 1.800.000

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

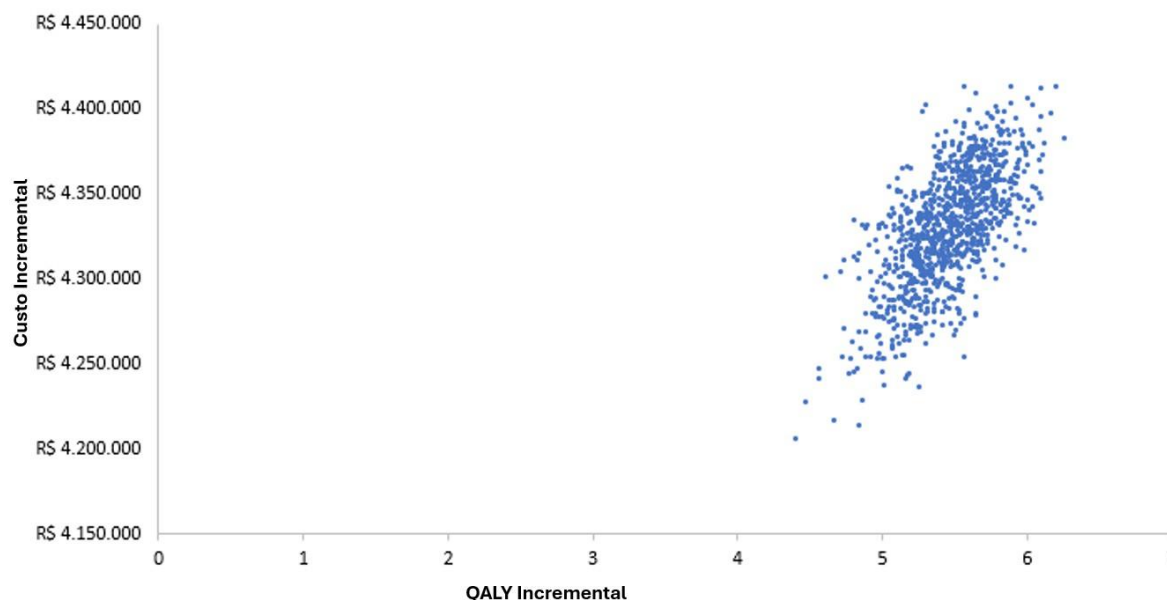
Tabela 16. Parâmetros mais influentes na análise de sensibilidade determinística para ELX/TEZ/IVA vs. MCS - população ponderada

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

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 15. 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 85% sobre o valor proposto.

Figura 15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de ELX/TEZ/IVA versus MCS – população ponderada

Weighted - ELX/TEZ/IVA vs BSC



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 85% (R\$ 5.800) 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 se correlaciona com outro desfecho intermediário para então ser modelado em sobrevivência ao longo da vida, 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 maiores são sempre desafiadores e há plausibilidade por evidência indireta, da população de pacientes com FC com idade igual ou superior a seis anos de idade.

10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação do ELX/TEZ/IVA para o tratamento de pacientes com FC com idade entre 2 e 5 anos que tenham pelo menos uma variante F508del no gene CFTR no Sistema Único de Saúde (SUS). 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	Comentários
Perspectiva de análise	SUS	Adequado.
População-alvo	Pacientes com FC com idade entre 2 e 5 anos que tenham pelo menos uma variante F508del no gene CFTR	Adequado.
Intervenção	ELX/TEZ/IVA com MCS	Adequado.
Comparadores	MCS disponível no SUS e recomendado pelo PCDT de Fibrose Cística	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Estimativa de custos	Método epidemiológico: Cenário 1: R\$ 972.474.541,59 (em 5 anos) Cenário 2: R\$ R\$ 1.022.331.513,57 (em 5 anos)	Adequado. Considerando o método epidemiológico como o mais adequado, dado o histórico de dados levantados.
Market share	Cenário 1: 85%, 90%, 95%, 100%, 100% Cenário 2: 100% desde o primeiro ano	Adequado. Considerando o cenário 2 como o mais adequado, dado o histórico de dados levantados.
Análise de sensibilidade	A variável mais relevante foi o preço do medicamento	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 (26) 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 17 apresenta o número total de pacientes com pelo menos uma variante F508del, de acordo com a faixa etária.

Tabela 17. Pacientes ativos com pelo menos uma variante F508del no REBRAFC.

Faixas etárias	Casos
Idade entre 0 e 12 meses	149
Idade entre 1 e <2 anos	126
Idade entre 2 e <6 anos	457
Total	732

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. No Brasil, isso pode acontecer porque alguns pacientes são tratados fora dos centros de referência e devido à sobrecarga dos profissionais. Assim, para estimar a proporção de pacientes não capturados pelo REBRAFC, foi feita uma comparação entre pacientes com 6 anos ou mais e pelo menos uma variante F508del, segundo o REBRAFC, e a população atualmente em tratamento segundo o DataSUS.

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 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 18.

Tabela 18. 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
--------------------------------------------------------------------------------	-------	---------

Após aplicar o fator de ajuste e a taxa de crescimento específica para a faixa etária de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del do REBRAFC, estima-se que, em 2027, primeiro ano do modelo, haverá 485 pacientes elegíveis à intervenção precoce com ELX/TEZ/IVA, Tabela 19.

Tabela 19. População total estimada de 2 a 5 pacientes com a variante F508del (sem considerar o *market share*) de acordo com o método de demanda aferida.

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

Em 21 de novembro de 2025, o Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS Nº 8.817, que altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, estabelecendo que a definição da população-alvo para incorporação de tecnologias no SUS deve ser realizada pelo método epidemiológico e por demanda aferida (76). 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) (77). Utilizando a estimativa epidemiológica, estima-se que em 2027, primeiro ano do modelo, haverá 578 pacientes elegíveis ao tratamento com ELX/TEZ/IVA.

Tabela 20. População total estimada de 2 a 5 pacientes com a variante F508del (sem considerar o *market share*) de acordo com a estimativa epidemiológica.

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

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

- Taxa de utilização dos serviços de saúde, derivada de dados do DataSUS: para estimar essa taxa, foi analisada a relação entre o número total de pacientes com FC na faixa etária de 2 a 5 anos com base em dados epidemiológicos e o número de registros desses pacientes no DataSUS. A extração dos dados foi feita a partir das bases AM e PA do Sistema de Informações Ambulatoriais, utilizando os códigos CID E84, E840, E841, E848, E849 e J47, seguindo o mesmo critério aplicado no método de demanda aferida. Com base nos anos de 2022, 2023 e

2024, foram calculadas tanto a taxa de acesso pontual (proporção de pacientes registrados no DataSUS em relação ao total estimado epidemiologicamente) quanto a taxa de crescimento do acesso ao longo do período. A partir dessas informações, projetamos a taxa de acesso para os anos da análise (2027 a 2031), garantindo maior precisão na estimativa da população elegível, 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 (6,22).
- 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 (63). O custo do MCS foi estimado com base na média dos custos anuais acumulados entre 2022 e 2023, considerando as Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade nesse período no DataSUS para crianças de 2 a 5 anos, e dividido pelo número de pacientes ativos nesse intervalo, resultando em R\$ 116.608,26 por ano.

Como discutido em mais detalhes na subseção Atualização das características dos pacientes da seção análise de custo-utilidade, dados de uma extensão aberta indicaram uma redução de 90% na taxa de declínio do ppVEF1 em relação aos pacientes em MCS (116). Essa redução foi aplicada a todos os genótipos após o período agudo inicial no estudo de custo-efetividade. Para esta análise de impacto orçamentário, esse valor para a taxa de declínio da função foi utilizado para reduzir o custo do MCS associado ao uso de ELX/TEZ/IVA (Tabela 47). A mesma redução na utilização de recursos de saúde foi adotada na de ELX/TEZ/IVA para pacientes com seis anos de idade ou mais com pelo menos uma variante F508del (63).

Tabela 21. Custos do MCS utilizados para análise de impacto orçamentário.

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

Na Tabela 22 está apresentado o custo de tratamento com a tecnologia.

Tabela 22. Custo de tratamento por paciente.

Medicamentos	Dosagem unitária	Preço unitário*	Quantidade (ano)	Custo anual por paciente
ELX/TEZ/IVA	2 vezes ao dia	R\$ 35.231,28	13	R\$ 459.579,47

*caixa com 56 sachês, para 28 dias

10.6 Cenários de 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 23).

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 24).

Tabela 23. Cenário 1 de market share com introdução de ELX/TEZ/IVA

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

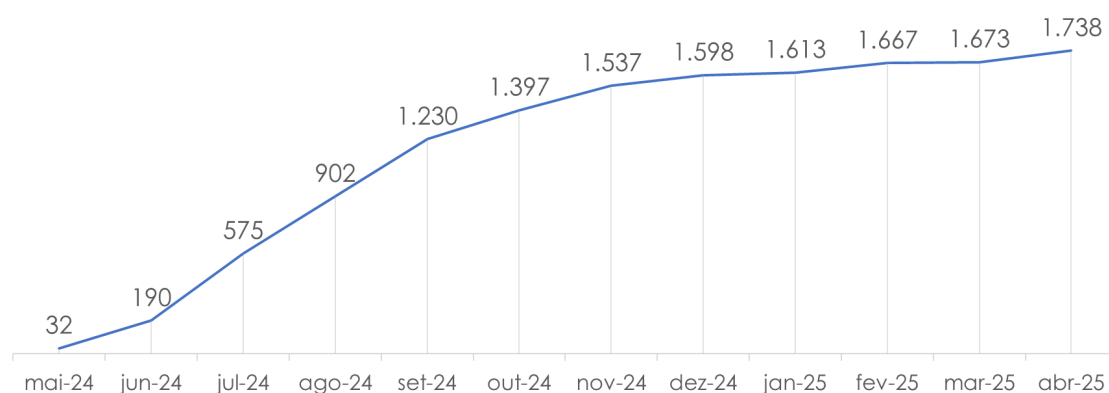
Tabela 24. Cenário atual de market share sem ELX/TEZ/IVA

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

Neste modelo, a taxa de descontinuação aplicada foi derivada do Estudo 112, que reportou uma taxa de descontinuação de 2,9%. Essa taxa foi incorporada à análise para refletir a proporção de pacientes que se espera descontinuarem o tratamento a cada ano em condições do mundo real (36).

A Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), (APÊNDICE 6) reportou no período de maio de 2024 a abril de 2025, o levantamento de dados que analisou a evolução mensal do número de pacientes com registro de retirada do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (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 16.

Figura 16. 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 25 e Tabela 26.

Tabela 25. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método de demanda aferida

Parâmetros	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de declínio de função pulmonar com ELX/TEZ/IVA	90%	72%	100%
Ajuste de população do DataSUS	112,4%	109,9%	114,9%
Taxa de crescimento populacional	0,33%	0,26%	0,40%
Taxa de descontinuação	2,9%	2,32%	3,48%
Custo do tratamento de fibrose cística com ELX/TEZ/IVA	R\$ 11.660,83	R\$ 9.328,66	R\$ 13.992,99
Custo atual do tratamento de fibrose cística	R\$ 116,608.26	R\$ 93,287.61	R\$ 139,929.91
Custo anual de aquisição de ELX/TEZ/IVA	R\$ 459.579,47	R\$ 367.663,57	R\$ 551.495,36

Tabela 26. Os parâmetros variaram na análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário pelo método epidemiológico

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

10.8 Resultados

Por uma abordagem epidemiológica de dados de 2023 (63), estimou-se 5.155 pessoas com fibrose cística com acesso ao SUS e genotipagem realizada, em 2023. Neste mesmo ano, no relatório de incorporação do ELX/TEZ/IVA (nº 844) foi estimado que 1.703 pacientes com idade igual ou maior que 6 anos de idade com pelo menos um gene F508del seriam elegíveis para o tratamento, resultando na projeção de 920 pacientes em uso, 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, é necessário que o método de estimativa epidemiológica seja considerado nesta 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 27, o cenário 1 (sem a intervenção), Tabela 28 e o cenário 2 (com a intervenção), Tabela 29. As estimativas do número total de pacientes para cada ano em cada cenário são apresentadas nas tabelas correspondentes.

Tabela 27. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico no cenário atual (sem ELX/TEZ/IVA)

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

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

Tabela 28. Estimativa populacional de pacientes por método epidemiológico - Cenário 1 (com ELX/TEZ/IVA)

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

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

Tabela 29. 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	434	289	145	0	0	0	0	0
ELX/TEZ/IVA	145	289	434	578	592	610	626	649

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

No entanto, 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 16) e, assim, o cenário 2 da estimativa epidemiológica deve estar mais próximo da verdadeira demanda pela tecnologia no Brasil (Tabela 30).

Tabela 30. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método de demanda epidemiológica.

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	119.322.154,54	191.902.223,12	197.641.916,54	202.787.604,38	210.240.876,70	972.474.541,59
Cenário 2	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	126.938.462,28	202.002.340,13	208.044.122,67	213.460.636,19	221.306.186,00	1.022.331.513,57

Para a população estimada pelo método epidemiológico, os resultados do impacto orçamentário no Cenário 2 alcançou o valor de R\$ 126.938.462,28 no primeiro ano, totalizando R\$ 1.022.331.513,57 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 epidemiológico, os resultados em estimativas populacionais diferenciadas em relação ao método de demanda aferida impactam diretamente no impacto orçamentário. Dessa forma, o impacto orçamentário no Cenário 1 foi estimado em R\$ 972.474.541,59 e no Cenário 2 alcançou o valor de R\$ 1.529.596.316,16, os valores anuais estão dispostos na Tabela 31.

Tabela 31. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método de demanda aferida.

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

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 32, 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\$ 125.275.568,43 no primeiro ano, e de R\$ 959.032.054,11 no total acumulado de 5 anos.

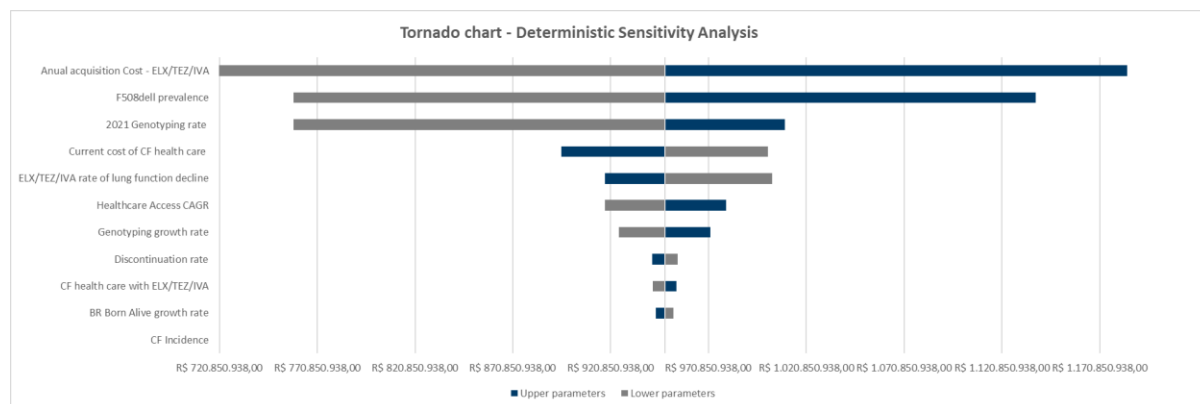
Tabela 32. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ELX/TEZ/IVA para o tratamento da fibrose cística em crianças de 2 a 5 anos de idade com pelo menos uma variante F508del, considerando a população estimada pelo método epidemiológico – desconto adicional de 1%.

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	R\$ 117.772.055,22	R\$ 189.390.633,39	R\$ 195.055.206,49	R\$ 200.133.548,29	R\$ 207.489.273,21	R\$ 960.420.482,91
Cenário 2	R\$ 125.275.568,43	R\$ 199.358.561,47	R\$ 205.321.269,99	R\$ 210.666.892,94	R\$ 218.409.761,28	R\$ 959.032.054,11

Análises de Sensibilidade e Cenário

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

Figura 17. 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 as recomendações da diretriz, 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), após análise de dados, foi considerado, o método epidemiológico e o cenário 2 de difusão de 85% no primeiro ano e de 95% até o quinto ano, como a estimativa mais adequada.

Conclusões

A análise de impacto orçamentário estimou que no primeiro ano, 578 pacientes devem fazer uso da tecnologia, com o acumulado de 649 pacientes ao final de 5 anos. Esta demanda pela tecnologia, se incorporada, terá um impacto orçamentário incremental de R\$ 126.938.462,28 no primeiro ano, totalizando R\$ 1.022.331.513,57 em 5 anos.

11. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em maio 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 no **Quadro 7**.

Quadro 7. Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Recomendação
CDA-AMC ²⁰⁸	Canadá	Recomendação favorável ao uso de ELX/TEZ/IVA para tratamento de pacientes com FC de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del.
NICE ²⁰⁹	Reino Unido	Recomendação favorável ao uso de ELX/TEZ/IVA para tratamento de pacientes com FC de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del.
PBAC ²¹⁰	Austrália	Recomendação favorável ao uso de ELX/TEZ/IVA para tratamento de pacientes com FC de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del.
SMC ²¹¹	Escócia	Recomendação favorável ao uso de ELX/TEZ/IVA para tratamento de pacientes com FC de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del.

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 entre 2 e 5 anos, com fibrose cística (FC), com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR (Regulador de condutância transmembrana da fibrose cística, do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (79–80). As buscas datam de fevereiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaio Clínicos: Cid10 E84 (80).
- (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 (79).
- (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))) (80).

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 (81–83).

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da fibrose cística (Portaria conjunta Saes/SCTIE nº 5, de 30 de abril de 2024) (84). Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no horizonte considerado nesta análise para tratamento de pessoas com FC, Tabela 33.

Tabela 33. Medicamentos para crianças entre 2 e 5 anos de idade, com FC, com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR

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	-	-

Legenda: CFTR - regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*);

Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor, associação de moduladores CFTR de uso oral, é avaliado em dois ensaios clínicos de fase 3, sendo um de extensão, com previsão de conclusão a partir de 2030, em recrutamento de crianças entre 1 e 11 anos de idade com FC estável e pelo menos uma mutação no gene CFTR (incluindo F508del) responsiva à terapia

tripla de moduladores de CFTR. O objetivo é avaliar a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia do medicamento na população. Os desfechos delineados pelo estudo incluem variação do cloreto no suor, ocorrência de eventos adversos graves, aceitabilidade do medicamento, variação no volume expiratório forçado (VEF1) previsto, número de exacerbações pulmonares e hospitalizações pela doença (86,86). A coorte da amostra de 6 a 11 anos de idade já possui resultados publicados (87,88).

O medicamento não possui registro para a população em análise, entre 2 e 5 anos de idade. A autorização é para maiores de 6 anos de idade e ao menos uma mutação F508del ou outra mutação responsiva no gene CFTR na FDA, desde 2024 (88); e na EMA, desde 2025, 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 (89).

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas do ELX/TEZ/IVA em paciente com idade entre 2 e 5 anos de idade, com FC, com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR é baseada em um ensaio clínico de braço único, sem braço comparador. Como resultados, o ELX/TEZ/IVA foi bem tolerado, demonstrando melhora da função pulmonar e redução do cloro no suor em estudo clínico não controlado. A análise do risco de viés foi considerada de alto risco, e a certeza da evidência foi considerada muito baixa, mesmo reconhecendo que conduzir um ensaio comparativo nessa faixa etária pode ser eticamente desafiador, dado o cenário esperado de riscos e benefícios. No entanto, considerando o mecanismo de ação e os dados de eficácia em pacientes com FC a partir de 6 anos, espera-se que ELX/TEZ/IVA beneficie pacientes de 2 a 5 anos com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR.

Com relação a sua apresentação e posologia para esta população, recentemente aprovada pela ANVISA, é considerada de fácil utilização, armazenamento e distribuição.

A análise de custo-utilidade apresentada tem validade de face, mas a baixa certeza da evidência e da modelagem, modelagem construída a partir de desfechos intermediários encontrados nos estudos, resulta em incerteza significativa sobre o resultado da RCEI de R\$ 763.514/AVAQs. Mesmo assim, 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, de incorporação da tecnologia para outra população, 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 tecnologia, com projeção de impacto orçamentário incremental próximo de R\$ 700 milhões no primeiro ano e de mais de R\$ 1,5 bilhões no acumulado de 5 anos.

14. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 22/2026 esteve aberta durante o período de 3 a 12 de fevereiro de 2026 e recebeu oito

inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos por meio de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante titular, Gabriela, informou residir em São Paulo. Relatou que sua filha, atualmente com 5 anos, nasceu em 6 de janeiro de 2021, durante a pandemia de Covid-19. Ainda nos primeiros dias de vida, percebeu dificuldade para mamar e episódios recorrentes de vômito. O teste do pezinho apresentou resultado alterado e, após repetir o exame, a alteração foi confirmada. A família foi então encaminhada ao Hospital das Clínicas, em São Paulo, onde a filha realizou o teste do suor, que confirmou o diagnóstico de fibrose cística.

Segundo seu relato, foi somente após o diagnóstico que compreendeu a gravidade da doença, considerada rara, com risco de morte, infecções pulmonares recorrentes e prejuízos ao crescimento e à nutrição. Quanto mais buscava informações sobre a condição, maior era o medo, especialmente porque a filha tinha apenas poucos dias de vida. O tratamento foi iniciado imediatamente, com uso de enzimas pancreáticas, lavagem nasal, inalações, suplementos e vitaminas.

O primeiro ano de vida da filha foi marcado por frequentes idas ao pronto atendimento, consultas, exames e sintomas como refluxo, dificuldade digestiva, cansaço, congestão nasal, baixo ganho de peso e episódios recorrentes de diarreia. A representante destacou que utilizava transporte público para o deslocamento até o centro de referência, trajeto que levava cerca de duas horas e meia. Segundo seu relato, a rotina de cuidados era rigorosa e exaustiva, levando-a a deixar o trabalho para se dedicar integralmente ao tratamento da filha e passar a depender do LOAS (BPC-LOAS: Benefício de Prestação Continuada, previsto pela Lei Orgânica da Assistência Social).

Quando a filha completou dois anos, teve bronquiolite e a saturação chegou a 84%, sendo necessária internação para tratamento com oxigênio, antibióticos, fisioterapia e suporte nutricional. Segundo a participante, nesses períodos a perda de peso era rápida e a alimentação se tornava um desafio. Após a alta, a filha passou a utilizar broncodilatadores (medicamentos que ajudam a abrir as vias respiratórias, facilitando a respiração) diariamente, realizar inalações frequentes e necessitar de fisioterapia diária. As infecções de garganta, ouvido e respiratórias também eram recorrentes, assim como o cansaço, a tosse com secreção e a dificuldade para respirar e para ganhar peso. Um simples resfriado frequentemente exigia uso de antibióticos e internações de 10 a 15 dias.

A participante relatou que a situação mudou significativamente após o acesso ao elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor em 2025. Segundo ela, em apenas uma semana já foi possível perceber melhora da respiração. A filha, que antes tinha uma rotina muito limitada, voltou a brincar e correr, sem necessidade de novas internações ou atendimentos frequentes no pronto atendimento, passando a realizar apenas consultas de rotina. Segundo a representante, o tratamento tornou-se mais simples, resumindo-se ao uso de medicamentos com enzimas digestivas e o medicamento em avaliação. Também observou melhora da alimentação, ganho de peso e do

desenvolvimento geral. Com a redução da necessidade de cuidados, conseguiu retomar os estudos e planeja voltar a trabalhar.

A representante foi questionada sobre a diferença entre os episódios de resfriado dos filhos mais velhos e da filha mais nova, com fibrose cística. Em resposta, afirmou que a filha mais nova demandava cuidados constantes, monitoramento e idas recorrentes ao hospital, enquanto cuidar dos filhos mais velhos é bem mais simples. O Comitê também perguntou sobre os custos do tratamento e se a participante convivia com outros pacientes sem acesso ao medicamento em avaliação. Na ocasião, destacou que o auxílio financeiro (BPC-LOAS) ajuda com os gastos do tratamento da filha. Relatou ainda conviver com outras famílias cujos filhos não tiveram acesso ao elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e que essas crianças apresentam internações frequentes, maior necessidade de idas ao hospital e sintomas recorrentes semelhantes aos que sua filha apresentava antes do tratamento. Por fim, um membro questionou sobre o perfil de segurança do medicamento, e a representante pontuou que a filha não apresentou nenhum evento adverso desde o início do tratamento.

O vídeo da 148ª Reunião Ordinária com o relato do representante 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 deliberaram sobre o cenário atual do tratamento de fibrose cística em pacientes com idade entre 2 e 5 anos, com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR. Discutiu-se que as evidências clínicas sugerem benefício clínico do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor na população avaliada, embora haja incerteza quanto à magnitude do efeito. Os membros do Comitê debateram ainda as limitações metodológicas relacionadas à ausência de estudos robustos em crianças pequenas, ponderando que essa limitação não necessariamente implicaria ausência de benefício clínico. Também foram debatidos os resultados econômicos desfavoráveis, com elevada razão de custo-efetividade e impacto orçamentário expressivo para o SUS.

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 a relevância do tratamento precoce e os benefícios clínicos observados na prática, inclusive em crianças menores de seis anos, considerando a possibilidade de prevenção da progressão da doença.

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 dois a cinco anos de idade, com pelo menos uma variante F508del no gene CFTR. 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. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 15;195(12):1567–75. doi:10.1164/rccm.201606-1107CI PubMed PMID: 27911585.
6. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. . 2021.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
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. 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
20. 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
21. 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.
22. 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>

23. 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
24. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fibrose Cística — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [cited 2026 Apr 22]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDTdeFibroseCstica_Final.pdf/view
25. 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.
26. PORTARIA SECTICS-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-sectics-ms-no-47/view>
27. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):1963–70. doi:10.1056/nejmoa1301725 PubMed PMID: 23692169.
28. Athanazio RA, da Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny 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.
29. Santo AH, Silva-Filho LVRF da. Cystic fibrosis-related mortality trends in Brazil for the 1999-2017 period: a multiplecause- of-death study. *J Bras Pneumol Publicacao Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 1999; - Pesquisa Google [Internet]. [cited 2026 Mar 28]. Available from: https://www.google.com/search?q=Santo+AH%2C+Silva-Filho+LVRF+da.+Cystic+fibrosis-related+mortality+trends+in+Brazil+for+the+1999-2017+period%3A+a+multiplecause-+of-death+study.+J+Bras+Pneumol+Publicacao+Soc+Bras+Pneumol+E+Tisiologia.+1999%3B&rlz=1C1ONGR_pt-PTBR1156BR1156&oq=Santo+AH%2C+Silva-Filho+LVRF+da.+Cystic+fibrosis-related+mortality+trends+in+Brazil+for+the+1999-2017+period%3A+a+multiplecause-+of-death+study.+J+Bras+Pneumol+Publicacao+Soc+Bras+Pneumol+E+Tisiologia.+1999%3B&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUqBggAEEUYOziGCAAQRRg70gEIMTYxMWowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8
30. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta). 2023.
31. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES. 2024.

32. National Institute for Health and Care Excellence. Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis. 2024.
33. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=trikafta> [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 22]. Bula do Trikafta - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=trikafta>
34. 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.
35. 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
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Projeções da População | IBGE [Internet]. [cited 2026 Mar 26]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
41. 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.
42. 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.
43. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for

- F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Dec 1;206(11):1361–9. doi:10.1164/rccm.202202-0392OC PubMed PMID: 35816621.
44. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jun 15;203(12):1522–32. doi:10.1164/rccm.202102-0509OC PubMed PMID: 33734030.
45. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jun 15;203(12):1522–32. doi:10.1164/rccm.202102-0509OC PubMed PMID: 33734030.
46. 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.
47. Sawicki GS, McKone EF, Millar SJ, Pasta DJ, Konstan MW, Lubarsky B, et al. Patients with Cystic Fibrosis and a G551D or Homozygous F508del Mutation: Similar Lung Function Decline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jun 15;195(12):1673–6. doi:10.1164/rccm.201608-1678LE PubMed PMID: 28617084.
48. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2003 May 17;361(9370):1671–6. doi:10.1016/S0140-6736(03)13368-5 PubMed PMID: 12767731.
49. Harun SN, Hennig S, Wainwright C, Klein K. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Sep 1;20:55–66. doi:10.1016/j.prrv.2016.03.002 PubMed PMID: 27259460.
50. Leung GJ, Cho TJ, Kovesi T, Hamid JS, Radhakrishnan D. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2020 Mar 1;19(2):255–61. doi:10.1016/j.jcf.2019.06.007 PubMed PMID: 31253541.
51. Daines CL, Polineni D, Tullis E, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele A Phase 3 Open-Label Extension Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025 Oct 1;211(10):1901–14. doi:10.1164/rccm.202411-2231OC PubMed PMID: 40209082.
52. 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.

53. 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.
54. L9434 [Internet]. [cited 2026 Apr 15]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9434.htm
55. 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>
56. 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>
57. 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=0AAAAADIU7QGuSXO4vfrt3dl4cOwVGRjKH&gclid=Cj0KCQjwkYLPBhC3ARIsAlyHi3R1K-YHYuPwRUfqcj6_1VGGypRryYp-8TohT8O6BPu9IznDbXTkgEaAkOjEALw_wcB
58. 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.
59. 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.
60. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, McNamara JJ, Owen CA, Tian S, et al. Long-term safety of lumacaftor–ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep 1;9(9):977–88. doi:10.1016/S2213-2600(21)00069-2 PubMed PMID: 33965000.
61. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor–ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul 1;9(7):721–32. doi:10.1016/S2213-2600(20)30517-8 PubMed PMID: 33516285.
62. 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>

63. 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/>
64. 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.
65. 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
66. 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
67. 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.
68. 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.
69. 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
70. 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.
71. REBRATS. Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas. 2023.
72. 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.
73. 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.

74. 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.
75. PORTARIA GM/MS Nº 8.817, DE 21 DE novembro DE 2025 - PORTARIA GM/MS Nº 8.817, DE 21 DE novembro DE 2025 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. [cited 2026 Apr 22]. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-8.817-de-21-de-novembro-de-2025-670500444>
76. CONITEC Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/20201231_relatorio_581_ivacaftor_fibrose-cistica.pdf. 2020. Relatório de Recomendação no 581. Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
77. 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.
78. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Relatório *Nacional de Monitoramento: Moduladores de CFTR no SUS: análise preliminar de efetividade e segurança – Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor): primeiro relatório*. Porto Alegre: GBEFC, mar. 2026. Disponível em: GBEFC. Acesso em: 02 de abril de 2026.
79. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>. National Library of Medicine (US).
80. Cortellis | Clarivate. <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>. Clarivate.
81. Ministério da Saúde BRASIL. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta Medicamentos.
82. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Approved Drugs.
83. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Medicines .
84. Ministério da Saúde. BRASIL. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência T e I do CEI da S. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-de-insuficiencia-cardiaca>. 2024. Portaria Conjunta Saes/SCTIE No 10, De 13 De Setembro De 2024. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.
85. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05844449>. 2026. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Vanzacfto;Tezacftor;Deutivacftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Year of Age and Older .
86. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05422222>. 2025. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX- 121/Tezacftor/Deutivacftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age.

87. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2025 Mar 1;13(3):244–55. doi:10.1016/S2213-2600(24)00407-7 PubMed PMID: 39756425.
88. Drugs@FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. 2026. FDA-Approved Drugs DEUTIVACAFTOR; TEZACAFTOR; VANZACAFTOR CALCIUM.
89. European Medicines Agency (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alyftrek.deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor-Alyftrek>. 2026.

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 – Relatório de patente

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®.

PATENTE	Moduladores CFTR			Combinação terapêutica
	IVACAFITOR	ELEXACAFITOR	TEZACAFITOR	TRIKAFTA® (ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/ IVACAFITOR)
BR112012024338	X	X	X	X
BR112012027056	X			
BR112013029240	X		X	
BR112014021090	X	X	X	X
BR112015009913	X			
BR112016023422	X		X	
BR112017007167	X	X	X	X
BR112017010406	X			
BR112017013453	X		X	
BR112018070747	X			
BR112019006213	X		X	
BR112019011626	X	X	X	X
BR122021023793	X	X	X	X

BR122024017810	X	X	X	X
BR112019025801	X		X	
PI0710965	X	X	X	X
PI0821039	X			
PI0823228	X	X	X	X
PI1011506	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-diidroxi-propil)-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]-	Vertex Pharmaceuticals	27/02/2033	Formulação ^(b) ; Derivado do produto ^(e)

	1,4-di-hidro-4-oxoquinolina3-carboxamida na preparação da mesma	Incorporated (US)		
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.

APÊNDICE 2 – Informações adicionais 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 3 - Estratégia de Busca

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

APÊNDICE 4 – Lista de estudos excluídos

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

APÊNDICE 5 - 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 score-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0	0,000801	0,079199
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0	0,13	0,36
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0	0,06	0,4
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 2-5	0	-0,0092	0,069199
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,042	0,000801	0,079199
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,23	0,13	0,36
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,26	0,06	0,4
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 6-11	0,035	-0,0092	0,069199
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/Gating - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,06	0,01	0,1
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/MF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,3	0,24	0,35
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/F - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,41	0,31	0,51
Alteração aguda no score-z peso para idade - F/RF - ELX/TEZ/IVA - Idade 12+	0,05	0,01	0,09

APÊNDICE 6 – 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.

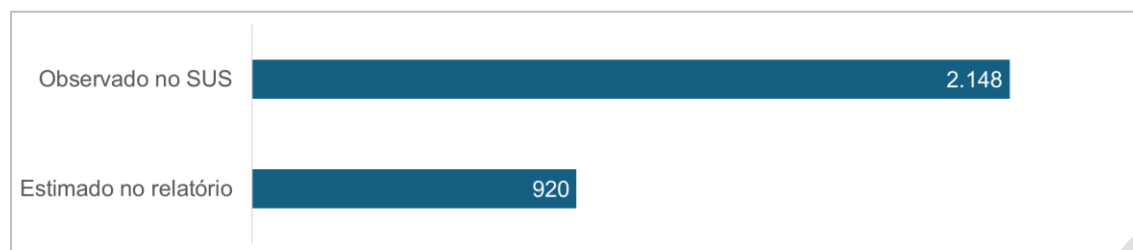
Adicionalmente, foi investigada a ocorrência de migração terapêutica entre ivacaftor e Trikafta® no SUS. Para isso, entre os usuários identificados com dispensação de Trikafta®, verificou-se a existência de registro prévio de dispensação de ivacaftor na base analisada. Os usuários com esse histórico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

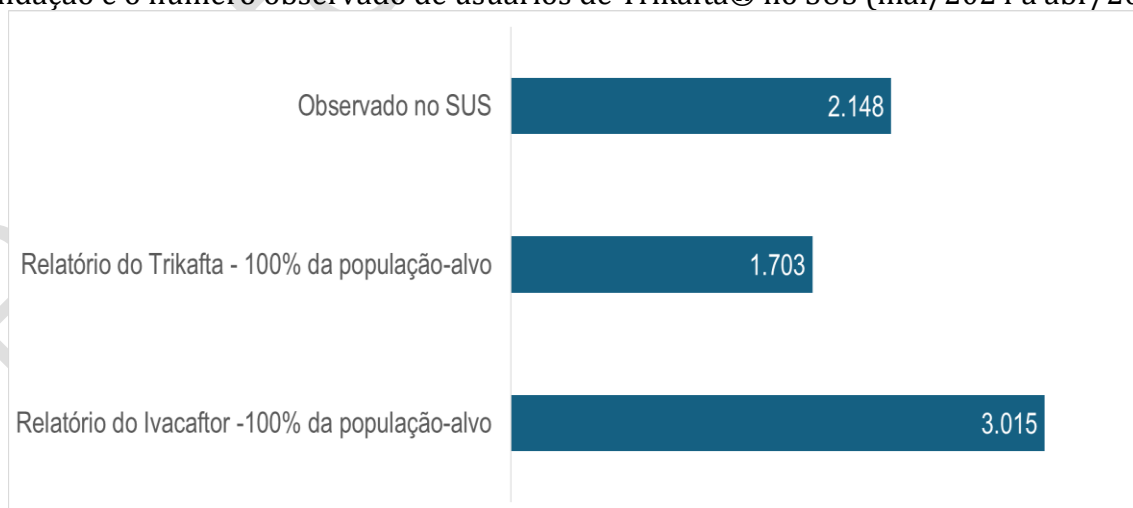


Fonte: Sabeis, 2025

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.

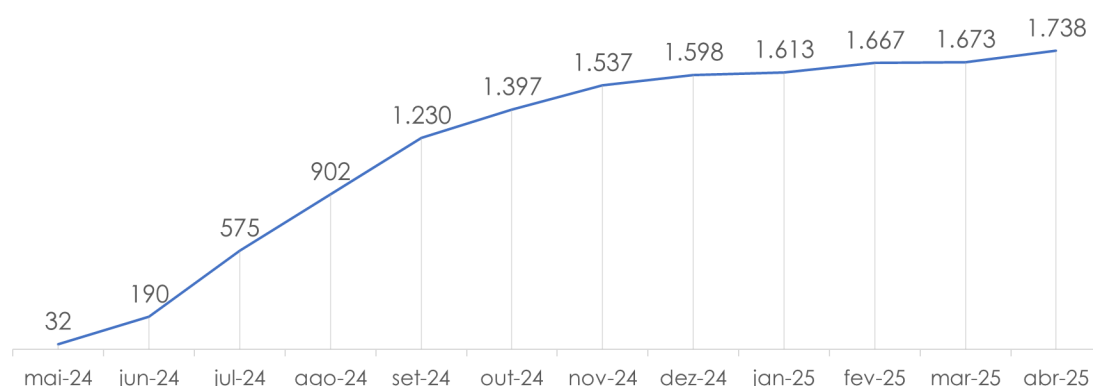
Figura 3. Fluxo de migração de pacientes entre ivacaftor e Trikafta® no SUS (até abr/2025).



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

