Nota Técnica 393938

Data de conclusão: 25/08/2025 07:27:31

Paciente

Idade: 11 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 393938

CID: E84 - Fibrose cística

Diagnóstico: Fibrose cística

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ELEXACAFTOR + IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Via de administração: VO

Posologia: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 100/50/75 mg + ivacaftor 150 mg.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: Nenhuma acima

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ELEXACAFTOR + IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Os medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da FC são a alfadornase, a pancreatina e a tobramicina. Além disso, estão disponíveis tratamentos não medicamentosos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ELEXACAFTOR + IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ELEXACAFTOR + IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ELEXACAFTOR + IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ivacaftor é um potenciador da CFTR, age melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que tornaria as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença. Já o tezacaftor e o elexacaftor são corretores, que melhoram a estabilidade da CFTR, resultando em maior processamento e tráfego de proteínas maduras para a superfície celular, corrigindo as anormalidades resultantes das mutações do gene F508del [12].
Estão disponíveis um estudo de fase 2 e três publicações de estudos de fase 3 que avaliaram o uso da terapia tripla (ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor) no tratamento da FC, em especial, naqueles pacientes com 12 anos ou mais que apresentam mutação no gene F508del e manifestações pulmonares, com VEF1 entre 40 e 90% do previsto, sendo a última publicação um estudo de extensão dos dois primeiros [13–16]. Todos eles foram financiados pelo laboratório farmacêutico que comercializa a tecnologia em análise.
Está disponível uma revisão sistemática com metanálise realizada pelo grupo Cochrane sumarizando os dados desses estudos, que classificou como evidência de qualidade moderada aquela que avalia a mudança na qualidade de vida e nos escores respiratórios dos pacientes comparando o uso da terapia tripla com placebo e terapia dupla (tezacaftor associado à ivacaftor) [17]. A mudança na qualidade de vida foi avaliada pelo Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised (CFQ-R), cujo escore varia entre 0 e 100, sendo considerada como clinicamente significante diferenças a partir de 4 pontos. Quanto mais próximo a 100 melhor a qualidade de vida do entrevistado. Quando comparado este escore ao início do tratamento e 24 semanas após, considerando a terapia tripla versus placebo, encontrou-se uma diferença média de 20,2 pontos (variando entre 16,2 e 24,2 considerando intervalo de confiança de 95% - IC95%) e, quando considerada terapia tripla versus terapia dupla, às 4 semanas após o início do tratamento, a diferença média observada foi de 17,4 pontos (IC95% 11,9 a 22,9). Ao avaliar-se a diferença média absoluta no VEF1, observou-se variação de 14,3% em relação ao previsto (IC95% 12,7 a 15,8) em comparação com o placebo às 24 semanas e de 10,0% do previsto (IC95% 7,5 a 12,5) quando comparado com a terapia dupla às 4 semanas.
Cabe instar que a análise dos parâmetros ventilatórios, sem que seja considerada a condição clínica do paciente, pode não ser suficiente para a avaliação da progressão ou perda da função pulmonar, uma vez que alterações de VEF1 para um mesmo indivíduo podem ser consideradas normais se tiverem amplitude de até 12%, quando considerado curto prazo (semanas), ou até 15% se considerado cenário de longo prazo (meses ou ano) [18].
Além dos ensaios clínicos supracitados, um conjunto de outros estudos observacionais foram publicados. Um desses estudos, publicado por Burgel e colaboradores em 2021 [19], avaliou especificamente o uso da terapia tripla em pacientes com doença avançada: o estudo acompanhou 245 pacientes com VEF1 < 40% (intervalo interquartil 25-75 de 24 a 34), e observou um aumento absoluto médio no VEF1 de 15,1% (IC95% 13,8 a 16,4; P<0,0001). Além disso, também foi observada redução no número de pacientes que necessitaram de oxigênio a longo prazo, de ventilação não invasiva e de alimentação por sonda enteral em 50%, 30% e 50%, respectivamente (P<0,01). Ainda, os autores afirmam que o uso da terapia reduziu a necessidade de transplante pulmonar, pois embora 16 pacientes estivessem na lista

de espera para transplante e 37 estivessem em avaliação para transplante no início do tratamento, ao final do seguimento do estudo apenas cinco pacientes ainda estavam aguardando o transplante. Cabe destacar que, por não serem estudos controlados, ou seja, não incluírem um grupo comparador (grupo de pacientes com as mesmas características clínicas do grupo tratado, porém submetidos ao uso de placebo ou outra tecnologia), estudos observacionais são limitados na determinação de causalidade, e não é possível atribuir os resultados alcançados exclusivamente e diretamente aos fármacos em estudo. Kuek e colaboradores, em carta comentando os resultados deste estudo [20], afirmaram que é preciso cautela nas expectativas em relação à terapia, e os dados dos ECRs demonstravam que nem todos os pacientes teriam resultados tão marcantes quanto os descritos na coorte apresentada; seria, portanto, fundamental que se continuasse a oferecer aos pacientes acesso precoce a discussões sobre transplante pulmonar e sobre cuidados paliativos.

Os resultados positivos em estudos pré-clínicos que avaliaram o uso da terapia tripla (ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor) no tratamento da FC para a mutação F508del, realizado em cultura de células epiteliais das vias aéreas de pacientes portadores da doença, impulsionaram os ensaios clínicos e aprovação do medicamento. De forma que, dada a correlação, estudos em células epiteliais nasais de indivíduos com mutações raras de processamento do gene CFTR começaram a ser realizados, observando-se a possível aplicação da terapia tripla nesses pacientes [21–23]

Um estudo recente realizado na França, a partir de células nasais de pessoas com FC, investigou se o resgate farmacológico da atividade do gene CFTR pela terapia tripla em cultura de células epiteliais nasais humanas era preditivo de resposta clínica. Onze pessoas portavam mutação elegível, de acordo com a agência americana (Food and Drug Administration - FDA), para a terapia tripla e 28 portavam variante não listada pelo FDA. A terapia tripla aumentou significativamente a atividade do gene CFTR em variantes aprovadas pelo FDA (I601F, G85E, S492F, M1101K, R347P, R74W, V201M, D1270N e H1085R). Além disso, destaca-se a correção do modulador também em variantes não listadas pela agência, incluindo N1303K, R334W, R1066C, Q552P e variantes de emenda terminal (4374+1G>A and 4096-3C>G) [23].

Também foi identificada revisão sistemática que avaliou a eficácia da terapia tripla (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor) em pacientes com fibrose cística que não possuem a variante F508del [24]. No total, 164 indivíduos foram incluídos nos estudos analisados, e 73% deles apresentaram uma resposta clínica positiva ao tratamento. Os desfechos avaliados foram a redução da concentração de cloreto de sódio no suor em pelo menos 10 mmol/L ou a melhora do FEV1 em 5% ou mais. Os dados da revisão são provenientes de relatos de caso e séries de caso, cuja qualidade foi classificada entre boa e razoável. Diante disso, embora os resultados possam ser promissores, são necessárias evidências mais robustas, preferencialmente advindas de ensaios clínicos controlados, para confirmar a eficácia do tratamento nesta população específica.

Entre os estudos mais recentes sobre a ampliação do uso do medicamento elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para pacientes com outras mutações genéticas que não no gene F508del, um primeiro estudo trata-se de estudo de coorte (observacional) com 84 pacientes. Este estudo faz parte de um programa lançado pela Agência Francesa de Medicamentos (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) e foi solicitado pelo Centro Nacional de Referência Francês para Fibrose Cística (FC) e da associação francesa de pacientes com FC, Vaincre la Mucoviscidose, com o objetivo de estender o acesso à terapia tripla com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) a todos os pacientes com FC com idade ? 12 anos com doença pulmonar avançada e que não tinham a variante genética F508del (todas as outras variantes foram aceitas) ou transplante pulmonar prévio. Os participantes foram inscritos em um ensaio clínico de 4 a 6 semanas com a ETI, e a eficácia clínica foi avaliada por um

comitê de adjudicação centralizado. Este artigo então relata os resultados das primeiras 84 pessoas consecutivas com FC incluídas neste programa, destas, 45 (54%) foram considerados respondedores e receberam acesso ao medicamento após o período de teste; 23 tinham pelo menos uma variante aprovada pela FDA e 22 não tinham nenhuma. Os 39 restantes (46%) dos 84 participantes foram considerados não respondedores e o tratamento foi descontinuado. No presente estudo, pacientes com pelo menos uma variante aprovada pela FDA e aqueles com pelo menos uma variante N1303K responderam sistematicamente ao tratamento com ETI e todos aqueles com duas variantes não aprovadas não responderam [25].
O outro artigo é uma expansão do estudo acima, que incluiu um total de 479 participantes (incluindo os 84 do estudo anterior); destes, 114 (24%) tinham pelo menos uma das 177 variantes aprovadas pela FDA, os outros 365 (76%) não. O tratamento do estudo foi confirmado como eficaz em 290 participantes (respondedores), dentre os quais, 181 (62%) não tinham nenhuma variante aprovada pela FDA e 109 (38%) tinham pelo menos uma variante aprovada. Entre as variantes respondedoras (sempre responsivas em pelo menos três respondedores homozigotos ou em trans com variantes não responsivas), incluindo nove variantes aprovadas pela FDA, (D1152H, G1249R, G551D, G85E, L206W, R347P, S549N, S945L e S977F) e oito variantes não aprovadas pela FDA (N1303K, R334W, R1066C, 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, c.3874-4522A>G, e c.870-1113_870-1110del). Destacamos a presença da variante N1303K, identificada na parte autora, entre as responsivas. Além disso, 37 variantes foram inequivocamente não responsivas (sempre não responsivas em pelo menos três não respondedores), incluindo I507del, L227R, E1104X, E585X, G542X, Q220X, R1162X, R553X, S466X, W1098X, W1282X, W846X, Y122X, 1078delT, 1677delTA, 2183AA>G, 3659delC, 394delTT, 1717-1G>A, 2622+1G>A, 3120+1G>A, 621+1G>T, 711+1G>T, CFTRdele17a-18, CFTRdele2-3, 1811+1,6kbA>G, e c.3469-1304C>G [26].

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
IVACAFTOR; TEZACAFTOR; ELEXACAFTOR	(100 + 50 + 75)13 MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56 + 28		R$ 104.381,23	R$ 1.356.955,99

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O medicamento elexacaftor associado a tezacaftor e ivacaftor é produzido pelo Laboratório Vertex Farmacêutica do Brasil LTDA, sob o nome comercial de Trikafta®. Em consulta à tabela CMED, em agosto de 2025, e com os dados da prescrição junto ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando os custos de um ano de tratamento.

Em seu relatório, a CONITEC descreveu que o demandante (indústria farmacêutica que produz o medicamento), após consulta pública, apresentou uma nova proposta de redução do preço para a terapia tripla variando de R$ 36.169,10/caixa a R$ 33.757,83/caixa, dependendo da quantidade de caixas compradas por ano, representando um desconto de aproximadamente 50% sobre o PMVG sem impostos. O novo modelo de custo-efetividade, que resultou em uma sobrevida mediana incremental estimada de 6,1 anos considerando o horizonte temporal de toda a vida. A análise também forneceu anos de vida ajustados por qualidade (QALY) incrementais de 7,15, resultando em uma razão de custo efetividade incremental (ICER, do inglês Incremental Cost-Effectiveness Ratio) de R$ 675.253 por ano de vida ganho e de R$ 570.944 por QALY (ICUR, do inglês Incremental cost-utility ratio). Com o novo preço proposto, houve uma diminuição de 44,1% no resultado cumulativo do impacto orçamentário estimado em 5 anos, reduzindo o impacto de R$1,99 bilhões para R$1,11 bilhões. Ano a ano, os custos seriam reduzidos de R$354-431 milhões para R$196-243 milhões, até 45,1% menor que na proposta anterior. Os membros do Comitê entenderam que, apesar de a ICER estar acima do limiar de custo efetividade, este não era o único aspecto a ser considerado para incorporação de uma tecnologia em saúde. Outros aspectos como a magnitude do efeito da tecnologia e os benefícios clínicos disruptivos, como a saída de paciente da fila de transplantes, o benefício na qualidade de vida do paciente e o potencial de mudança na história natural da doença são fatores que se sobressaíram frente aos resultados de custo-efetividade. O comitê ainda ponderou que, em relação ao impacto econômico significativo que a tecnologia poderia causar ao orçamento do SUS, considerou-se responsável que a recomendação de incorporação fosse favorável se condicionada ao monitoramento econômico. Isso porque, caso o número de usuários por ano extrapole o estimado, o Ministério da Saúde deverá entrar em novo acordo de preços, visto que a empresa ofereceu desconto vinculado ao volume para esta incorporação [10].

O National Institute for Health and Care Excellence ou NICE, do sistema de saúde inglês, suspendeu a avaliação de efetividade e custo-efetividade do medicamento pleiteado para o tratamento da fibrose cística a partir de acordo firmado com o laboratório fabricante no ano de 2020, com duração prevista de 4 anos. Neste acordo as terapias são disponibilizadas aos pacientes enquanto o sistema de saúde inglês e o fabricante se comprometem a coletar dados dos usuários desta tecnologia para colaborar na análise de sua eficácia, efetividade e segurança. Apenas após este processo de coleta de dados é que o órgão poderá se pronunciar quanto à recomendação definitiva da tecnologia [27].

A Canada´s Drug Agency, órgão de avaliação de tecnologias do sistema público canadense, também realizou avaliação da terapia pleiteada. Como conclusões principais, o comitê avaliador informou que: 1) a terapia foi associada a melhorias significativas na função pulmonar, estado nutricional, qualidade de vida e uma taxa reduzida de exacerbações pulmonares para pacientes com pelo menos 1 mutação no gene CFTR que seja baseada em dados de clínicos ou in vitro; 2) que o uso seria recomendado para pacientes com doença pulmonar avançada (ou seja, VEF1 <40%) para os quais há uma necessidade significativa de opções de tratamento, e que o uso não seria recomendado em pacientes com função pulmonar normal (VEF1> 90%) devido a evidências insuficientes e de baixa qualidade que não mostraram benefício do tratamento; e finalmente que 3) o preço da terapia que foi submetido ao CADTH precisa ser reduzido em pelo menos 90% para que o tratamento seja considerado custo-efetivo para o sistema, ou seja, para que esteja dentro do limiar de US$ 50.000 por QALY ganho [28].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício incerto para o caso em tela por tratar-se de paciente com fibrose cística que não possui a variante F508del.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ELEXACAFTOR + IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A fibrose cística representa uma condição rara, de importante morbimortalidade com tratamento baseado no manejo dos sintomas. Embora atualmente nenhuma terapêutica seja considerada curativa, os fármacos com potencial modulador da CFTR representam um avanço no tratamento desta doença em genótipos específicos; as evidências disponíveis até o momento são promissoras e mostram importante controle das exacerbações agudas, além da melhora no parâmetro expiratório no exame de espirometria.
Reconhecemos que os resultados de eficácia apresentados pelos novos estudos são promissores e renovam a esperança por uma vida com menos limitações relacionadas à condição. No entanto, ainda não há evidência robusta de que pacientes sem a mutação F508del se beneficiem de forma clara e consistente do tratamento com elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, sendo assim, permanece incerto o benefício da tecnologia para o caso em tela. Vale ressaltar que se trata de medicamento recente, cujos estudos que apresentam evidências de alta qualidade ainda são limitados e, em sua maioria, direcionados à população com mutação F508del. Além disso, não há pesquisas de longo prazo que avaliem os efeitos do referido medicamento na sobrevida dos pacientes.
Compreende-se o desejo do paciente e mesmo da equipe assistente de buscar perspectivas no tratamento para uma doença progressiva como a fibrose cística. No entanto, frente às incertezas sobre o real impacto clínico do tratamento e sobre a sua efetividade comparada a outros tratamentos; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; e o cumprimento das exigências do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da fibrose cística, entendemos que se impõe o parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Brasil. Portaria No 199, de 30 de Janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. [Internet]. Diário Oficial da União; 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet Lond Engl. 19 de novembro de 2016;388(10059):2519–31.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p. F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. J Cyst Fibros. 2008;7(1):15–22.
4. Filbrun AG, Lahiri T, Ren CL. Handbook of cystic fibrosis. Springer; 2016.
5. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. Ann Hum Genet. 2003;67(5):471–85.
6. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. Hum Mutat. 1997;10(2):135–54.
7. Vendrusculo FM, Donadio MVF, Pinto LA. Cystic fibrosis in Brazil: achievements in survival. J

Bras Pneumol. 2021;47.
8. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr. 1998;132(4):589–95.
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística-PORTARIA CONJUNTA No 25, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2021. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). 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. Relatório de Recomendação n° 844. [Internet]. Minsitério da Saúde.; 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf
11. Bacalhau M, Ferreira FC, Silva IAL, Buarque CD, Amaral MD, Lopes-Pacheco M. Additive Potentiation of R334W-CFTR Function by Novel Small Molecules. J Pers Med. janeiro de 2023;13(1):102.
12. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG. 2020;25(3):192–7.
13. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med. 25 de outubro de 2018;379(17):1612–20.
14. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 23 de novembro de 2019;394(10212):1940–8.
15. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 1o de fevereiro de 2021;203(3):381–5.
16. Middleton PG, Mall MA, D?evínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 7 de novembro de 2019;381(19):1809–19.
17. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database Syst Rev. 17 de dezembro de 2020;12(12):CD010966.
18. Stanojevic S, Ratjen F. Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. julho de 2016;15(4):416–23.
19. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 1o de julho de 2021;204(1):64–73.
20. Kuek SL, Ranganathan SC, Harrison J, Robinson PJ, Shanthikumar S. Optimism with Caution: Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Advanced Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 1o de agosto de 2021;204(3):371–2.
21. Laselva O, Bartlett C, Gunawardena TNA, Ouyang H, Eckford PDW, Moraes TJ, et al. Rescue of multiple class II CFTR mutations by elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor mediated in part by the dual activities of elexacaftor as both corrector and potentiator. Eur Respir J. junho de 2021;57(6):2002774.
22. Veit G, Roldan A, Hancock MA, Da Fonte DF, Xu H, Hussein M, et al. Allosteric folding

correction of F508del and rare CFTR mutants by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta) combination. JCI Insight. 17 de setembro de 2020;5(18):e139983, 139983.
23. Dreano E, Burgel PR, Hatton A, Bouazza N, Chevalier B, Macey J, et al. Theratyping cystic fibrosis patients to guide elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription. Eur Respir J. outubro de 2023;62(4):2300110.
24. Lupas D, Chou FY, Hakani MAA, Kuthiala I, Srikrishnaraj A, Li X, et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. J Cyst Fibros. 1o de setembro de 2024;23(5):950–8.
25. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, et al. The French compassionate programme of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. Eur Respir J. maio de 2023;61(5):2202437.
26. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. Lancet Respir Med. novembro de 2024;12(11):888–900.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661] In development [GID-TA10566]. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10277
28. Canada´s Drug Agency. elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor | CDA-AMC [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor-1

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 9 anos de idade, possui diagnóstico de fibrose cística. Em 2015, exame de eletrólitos no suor evidenciou valores alterados de cloro e sódio. Segundo painel genético realizado em 2017, duas mutações em heterozigose foram identificadas no gene CFTR: R1162X e N1303K. Possui histórico de internações hospitalares, devido à exacerbação pulmonar, e de polipose nasal de repetição. Segundo laudo de abril de 2025, a paciente faz uso contínuo de vitaminas lipossolúveis, pancreatina, nebulização hipertônica, alfadornase, azitromicina e outros medicamentos exigidos conforme as exacerbações. Ainda, foi descrito que a paciente é colonizada nas vias aéreas cronicamente pela bactéria Staphylococcus aureus, já tendo sido colonizada em outros momentos por outras bactérias. Neste contexto, pleiteia o fornecimento de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor + ivacaftor.
A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara [1], embora seja a doença genética autossômica dominante mais frequente entre caucasianos [2]. No Brasil, estimou-se a incidência de 1 caso a cada 7.576 nascidos vivos [3]. A doença é causada por mutação do gene que codifica a protei?na reguladora da conduta?ncia transmembrana da fibrose ci?stica (CFTR, do inglês, cystic fibrosis transmembrane regulator) [4]. Até o momento, mais de mil mutações genéticas responsáveis por alterações no funcionamento da CFTR foram descritas. Dessa forma, as mutações são muito raras: menos de 20 mutações apresentam frequência maior de 1% do total de pacientes acometidos por FC [5]. A mutação F508del é a mais comum entre caucasianos e aparece em dois terços dos pacientes diagnosticados com FC [6]. Defeitos

nessa proteína acarretam em uma doença multissistêmica com, mais frequentemente, acometimento gastrointestinal e pulmonar.
Quando a FC foi inicialmente descrita, em meados de 1930, os pacientes raramente sobreviviam à primeira infância. Atualmente, a mediana de sobrevida é de cerca de 44 anos, no Brasil [7]. A morbimortalidade deve-se predominantemente ao acometimento pulmonar progressivo, em que se tem infecções bacterianas de repetição associadas a inflamação com remodelamento brônquico, acarretando doença pulmonar obstrutiva crônica e irreversível [8].
As opções terapêuticas disponíveis buscam aliviar sintomas, reduzir complicações ou diminuir a taxa de progressão da doença, como é o caso das novas tecnologias, a exemplo desta pleiteada pela parte [9]. Para o manejo das complicações pulmonares da fibrose cística, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Fibrose Cística (Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática), publicado pelo Ministério da Saúde, propõe alívio da obstrução de vias aéreas por meio de fisioterapia, medicamentos fluidificantes e broncodilatadores, tratamento de infecções, supressão de inflamação e, por vezes, transplante pulmonar. Destaca-se o uso de alfadornase a fim de melhorar ou manter a função pulmonar e diminuir o risco de exacerbações respiratórias e de tobramicina diante da presença de Pseudomonas aeruginosa em culturas de secreção respiratória [9].
Há ainda os moduladores do gene CFTR, utilizados para pacientes com mutações genéticas específicas: o ivacaftor, também recomendado pelo PCDT ministerial, age melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que tornaria as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença. Cabe destacar que o ivacaftor encontra-se incorporado ao sistema público de saúde para o tratamento de pacientes com as mutações G55ID, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R [10]. Já o tezacaftor e o elexacaftor são corretores que melhoram a estabilidade da CFTR, resultando em maior processamento e tráfego de proteínas maduras para a superfície celular, corrigindo as anormalidades resultantes das mutações do gene F508del [10].
Apesar do progresso terapêutico, portadores de mutações raras permanecem sem terapia moduladora aprovada. A mutação N1303K, do caso em tela, causa um processamento pós-traducional anormal da proteína CFTR, o que impede que a proteína seja direcionada para a localização celular correta, assim como a mutação F805del [11].