

NOTA TÉCNICA Nº 5564/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5019405-71.2025.4.03.6100
1.3. Data da Solicitação: 17/07/2025
1.4. Data da Resposta: 19/09/2025
1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 24/07/2013 – 12 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
2.4. Histórico da doença: Fibrose Cística (mucoviscidose) – CID E84.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
TRIKAFTA (100 MG/50 MG/75 MG)	IVACAFTOR; TEZACAFTOR; ELEXACAFTOR	1382300050029	SIM, PARA O TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA, MEDIANTE PROTOCOLO.	- ALFADORNASE (CEAF) - PANCREATINA (CEAF) - COLISTIMETATO DE SÓDIO (CEAF) - TOBRAMICINA (CEAF) - IVACAFTOR (CEAF) - ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (CEAF) – GRUPO DE FINANCIAMENTO 1A	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
TRIKAFTA	TRIKAFTA	VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.	(100 + 50 + 75) MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56 + 28	R\$ 86.636,44	2 CP LARANJA DE MANHÃ E 1 AZUL À NOITE.USO CONTÍNUO, MANTIDO INDEFINIDAMENTE	R\$ 1.126.273,72
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 1.126.273,72		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência Setembro/2025.

4.3. Recomendações da CONITEC: RECOMENDADO

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 121ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2023, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística, em pacientes ≥ 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia.

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

Sobre a Fibrose Cística

A fibrose cística (FC) é uma doença genética com acometimento multissistêmico. Decorre de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene Regulador de Condutância Transmembrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – CFTR), codificador da proteína CFTR, um canal de cloreto e bicarbonato presente na superfície apical das células epiteliais do organismo e que bombeia substratos de forma ativa através das membranas.

Existem mais de 2 mil mutações identificadas no gene CFTR registradas na base de dados Cystic Fibrosis Mutation Database. Essas mutações são classificadas em seis classes distintas, conforme o tipo de defeito que causam na proteína CFTR, de maior ou menor expressão ou alteração de sua função nas células epiteliais:

- Classe I (produção): ausência da proteína ou proteína truncada, levando à perda completa ou quase completa da função da proteína CFTR;
- Classe II (processamento): síntese de uma proteína imatura, com pouca ou nenhuma proteína na membrana apical. Nesta classe, a mutação mais frequente é a Phe508del;
- Classe III (regulação): a regulação é defeituosa e a proteína não pode ser ativada, apesar de haver expressão de CFTR;
- Classe IV (condução): a condutância do cloreto é diminuída, apesar de haver síntese e expressão da CFTR, com função residual da proteína na membrana; pode levar a fenótipo de menor gravidade;
- Classe V (síntese reduzida): síntese da CFTR parcialmente prejudicada, com quantidade reduzida. Podem levar a fenótipo de menor gravidade; e
- Classe VI (degradação acelerada): proteína com instabilidade na membrana apical da célula, com degradação 5 a 6 vezes mais veloz do que a observada com a proteína selvagem.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. As pessoas com FC que chegam à idade adulta têm a oportunidade de obter grau de instrução mais alto, trabalhar e constituir família, gozando de boa qualidade de vida.

O diagnóstico da FC pode ser feito a partir da triagem neonatal (teste do pezinho) ou quando há suspeita clínica. O prosseguimento da investigação baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR) em duas dosagens, sendo a segunda, obrigatoriamente, realizada até os 30 dias de vida.

O teste do suor, com dosagem quantitativa de cloreto no suor, é o método laboratorial de escolha para o diagnóstico dos casos de triagem neonatal positiva no Brasil.

A avaliação qualitativa ou medida da condutividade do suor, apesar de demonstrar alta concordância com a dosagem quantitativa do cloro, é uma técnica utilizada como triagem até a realização da avaliação quantitativa.

O teste genético para a identificação das variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene CFTR é preconizado para todos os indivíduos com resultado do teste do suor positivo ou inconclusivo. O teste genético permite elucidar o diagnóstico clínico-laboratorial ou descartá-lo frente a um resultado inconclusivo do teste do suor, além de prever algumas consequências clínicas, como a insuficiência pancreática.

Sobre o Tratamento

O tratamento da FC é complexo e deve ser realizado em centro de referência por equipe multidisciplinar, logo após a confirmação diagnóstica. O acometimento multissistêmico e crônico da FC demanda um tratamento abrangente e eficaz, que resulte em aumento da expectativa de vida dos pacientes. A abordagem terapêutica inclui aconselhamento genético, condutas não medicamentosas e medicamentosas para todas as fases da doença.

O tratamento não medicamentoso deve ser estabelecido conforme a fisiopatologia da doença e as manifestações clínicas, nas necessidades do paciente, na promoção do seu engajamento com o seguimento clínico e na adesão ao tratamento, por equipe multiprofissional e multidisciplinar em Centros de Referência. Ressalte-se que nem todos os pacientes necessitam de todas as intervenções, podendo haver mudanças de severidade das manifestações clínicas com o curso da doença. Dessa forma, a realização das terapias não medicamentosas e a sua frequência devem atender às necessidades conforme acometimento da doença.

Possíveis intervenções e terapias: fisioterapia, nutrição, controle do tabagismo, e transplante pulmonar.

Já o tratamento medicamentoso envolve manifestações dos sistemas digestório e respiratório, mas pode envolver ainda manifestações sistêmicas secundárias a disfunção da proteína CFTR.

A associação **elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor** é um produto modulador da proteína CFTR, na qual o elexacaftor e o tezacaftor atuam como corretores e o ivacaftor como potencializador da proteína CFTR. Seu uso foi **avaliado e recomendado pela Conitec** para tratamento de pacientes acima de 6 anos com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR.

Na ocorrência de sobreposição de mutações é aconselhável que pacientes que não estejam em tratamento o iniciem com a associação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Caso o paciente já esteja em uso do ivacaftor e apresente falha da terapêutica (conforme tempo de tratamento e critérios de interrupção), a transição para associação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor deve ser realizada.

Os medicamentos preconizados e disponíveis na rede pública incluem:

- Alfadornase: solução para inalação de 1 mg/mL.
- Colistimetato de sódio: pó para solução injetável ou inalatória contendo 80 mg (1 milhão de UI) e 160 mg (2 milhões de UI).
- Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: comprimidos revestidos de 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor e comprimidos revestidos de 50

mg de elexacaftor/25 mg de tezacaftor/37,5 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacaftor.

- Ivacaftor: comprimidos de 150 mg.
- Pancreatina: cápsulas com 10.000 UI e 25.000 UI de lipase.
- Tobramicina: solução inalatória de 300 mg.

Sobre a tecnologia pleiteada:

O medicamento em associação ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor é indicado para o tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).

O medicamento em associação ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor está padronizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da Fibrose Cística - CID10 E84.0, E84.1, E84.8, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), na apresentação de 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor (comprimido revestido) e na apresentação de 50 mg de elexacaftor/25 mg de tezacaftor/37,5 mg de ivacaftor co-embalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacaftor (comprimido revestido) sendo necessário o preenchimento dos critérios de inclusão definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PCDT da doença, que inclui idade maior ou igual a 6 anos.

Cabe ao paciente a responsabilidade de buscar atendimento pela via administrativa por meio do CEAF e atender as exigências preconizadas no PCDT (exames, documentos, receita, termo de consentimento e laudo médico, entre outros). Os documentos serão analisados por técnicos da SES e, estando de acordo com o protocolo, os medicamentos serão disponibilizados e entregues para o paciente na sua respectiva unidade de saúde, conforme o tempo previsto para cada tratamento.

O medicamento ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor pertence **ao Grupo 1A** do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e é de responsabilidade **exclusiva da União**, pois representam elevado impacto financeiro para o Componente, por aqueles indicados para doenças mais complexas, para os casos de refratariedade ou intolerância a primeira e/ou segunda linha de tratamento e por aqueles que se incluem em

Evidências científicas:

Na última década, houve o surgimento de medicações novas, chamadas de moduladoras da proteína CFTR (envolvida no mecanismo básico da doença). Existem quatro destas medicações até o momento: Kalydeco, Symdeko, Orkambi e Trikafta. Cada uma delas tem uma indicação específica, guiada principalmente pela mutação genética carregada pela pessoa doente.

Trikafta é um medicamento que representa uma tripla terapia para fibrose cística, consistindo em elexacaftor, tezacaftor e o ivacaftor. A aprovação pela ANVISA ocorreu entre fevereiro e março de 2022. O PCDT foi atualizado e inclui o medicamento. Apenas duas publicações mencionadas no próprio embasamento da conduta assistencial avaliaram pacientes sem a mutação F508del. Trata-se de estudos observacionais do mesmo grupo de pesquisa, que ofertou o medicamento de forma compassiva para esses pacientes.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Diminuir as hospitalizações, diminuir a carga de tratamento, as exacerbações pulmonares e uma possível redução da necessidade de transplante de pulmão precoce, além de retardar a doença pulmonar avançada.

6. Conclusão

6.1. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

O relatório assistencial afirma que a mutação presente neste caso é a N1303K / 2183delA>G em heterozigose.

Medicamentos podem prover benefícios clínicos para pacientes. No entanto, isso ocorre se houver uma base fisiopatológica apropriada (como a presença de uma mutação) e uma janela clínica de benefício. Por exemplo, pacientes com doenças mais avançadas, mais complicações e maior fragilidade, muito provavelmente apresentam menor benefício com a instituição de um medicamento. Justamente por isso esses pacientes são excluídos dos estudos clínicos, os quais desejam comprovar eficácia para conseguir colocar o medicamento para comercialização.

Não se pode afirmar que pacientes sejam ou não respondedores apenas pela presença ou ausência de mutação e não há dados clínicos que permitam substantiar o uso do medicamento em pacientes apenas pela presença de mutações mais raras.

O relatório médico não apresenta dados clínicos e embasamento suficiente para individualizar decisões a respeito deste caso. Pode-se notar com muita facilidade que há extrema similaridade entre relatórios emitidos sobre pacientes com fibrose cística, os quais dissertam mais sobre o medicamento do que sobre o caso. Além disso, sugerindo possível conflito de interesse que pode haver entre agentes assistenciais e comerciais.

Neste caso, **sugere-se uma avaliação médica pericial** para de fato avaliar e atestar as condições clínicas do paciente. Caso o paciente tenha uma doença com comportamento

similar àquele previsto no PCDT, pode ser que tenha benefício do medicamento. Neste cenário, sugere-se a consideração dos mesmos critérios de inclusão e exclusão do PCDT, adaptando-se apenas o critério referente à mutação genética.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

7. Referências bibliográficas

- Ministério da Saúde. (2022). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. Retrieved from https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220812_PCDT_Fibrose_Cistica_CP_53_final.pdf.
- Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/centrais-de-conteudo/biblioteca-virtual/renome-2024>
- Trikafta: Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Trikafta. Bulário Eletrônico da Anvisa. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
- Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, et al. The French compassionate programme of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J.* 2023;61(5):2202437. Published 2023 May 5. doi:10.1183/13993003.02437-2022
- Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, 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 [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2024 Nov;12(11):e70. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00333-3.]. *Lancet Respir Med.* 2024;12(11):888-900. doi:10.1016/S2213-2600(24)00208-X
- Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, et al. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint. *Eur Respir J.* 2024;63(1):2301959. Published 2024 Jan 25. doi:10.1183/13993003.01959-2023
- Burgel PR. Expanding the indication of CFTR modulator combinations for people with cystic fibrosis with non-F508del variants. *Lancet Respir Med.* 2024;12(12):934-935. doi:10.1016/S2213-2600(24)00249-2

- <https://www.england.nhs.uk/long-read/ivacaftor-tezacaftor-ivacaftor-and-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-for-licensed-and-off-label-use-in-patients-with-cysticfibrosis-who-have-named-mutations/>
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/kaftrio_ap227_decision_et_avisct.pdf
- Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, Seidner M, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Feb;27(2):276-280. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.2.276. PMID: 33506736.
- Soarez PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2017 May 18;33(4):e00040717.
- Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? J Bras Econ Saúde 2016; 8:58-60
- <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três

entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.