

**NOTA TÉCNICA Nº 6673/2025 - NAT-JUS/SP**

**1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5012330-78.2025.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 22/08/2025
- 1.4. Data da Resposta: 24/10/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

**2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/09/2020 – 05 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Fibrose Cística – CID E84

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



#### 4. Descrição da Tecnologia

##### 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Príncipio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
TRIKAFTA 50MG/25MG/37,5MG	IVACAFTOR; TEZACAFTOR; ELEXACAFTOR	1382300050010	SIM, PARA O TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA, MEDIANTE PROTOCOLO.	<ul style="list-style-type: none"><li>■ ALFADORNASE (CEAF)</li><li>■ PANCREATINA (CEAF)</li><li>■ COLISTIMETATO DE SÓDIO (CEAF)</li><li>■ TOBRAMICINA (CEAF)</li><li>■ IVACAFTOR (CEAF)</li><li>■ ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (CEAF) – GRUPO DE FINANCIAMENTO 1A</li></ul>	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
TRIKAFTA	TRIKAFTA	VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.	(50 + 25 + 37,5) MG COM REV + 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56 + 28	R\$ 86.636,44	2 CP LARANJA + 1 CP AZUL/DIA	R\$ 1.126.273,72
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>					R\$ 1.126.273,72	
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>					<b>SAÚDE PÚBLICA</b>	

\* 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 outubro/2025.

4.3. Recomendações da CONITEC: ( x ) RECOMENDADO ( ) NÃO RECOMENDADO ( ) NÃO AVALIADO

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  $\geq$  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.

Os avanços nesse campo de conhecimento, a possibilidade de diagnóstico precoce e as melhorias no cuidado têm aumentado a expectativa de vida dos pacientes. Em alguns países, a população pediátrica corresponde a menos da metade das pessoas com FC, cuja idade mediana de morte é de 50 anos.

Contudo, a FC está associada a morbidade significativa e elevada mortalidade. Defeitos na síntese ou função da proteína CFTR resultam em manifestações clínicas variáveis, que exigem condutas terapêuticas específicas. Em sua forma grave, as manifestações multissistêmicas são observadas, incluindo doença pulmonar, insuficiência pancreática exócrina e outras manifestações gastrointestinais, sinusite crônica, diabetes, entre outros sintomas. Já em quadros mais leves, as manifestações são mais tardias ou

observadas em apenas um sistema, tal como a obstrução de ducto deferente em homens com infertilidade, sendo muitas vezes referido como doença relacionada ao CFTR, má absorção de nutrientes, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos.

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.

#### Triagem Neonatal

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. Os valores de corte da dosagem dos níveis de TIR são definidos pelos laboratórios responsáveis. Frente a duas dosagens elevadas (positivas), está indicado o teste do suor, para confirmação ou exclusão diagnóstica da FC. É importante ressaltar que a triagem neonatal para FC identifica os recém-nascidos com risco da doença, mas não confirma o diagnóstico. O índice de testes falso-positivos pelo algoritmo empregado no Brasil (duas dosagens de TIR) é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico de FC.

#### Teste de Suor

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. Além disso, conforme manifestações clínicas, a ocorrência de íleo meconial no período neonatal deve, invariavelmente, indicar investigação de FC pelo teste do suor e encaminhamento a um centro de referência especializado em FC, já que muitos indivíduos com essa manifestação apresentam resultado de triagem neonatal negativo, com valores normais do tripsinogênio.

Trata-se de um exame relativamente simples, mas que demanda treinamento da equipe e equipamentos adequados para sua correta realização e interpretação dos achados.

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. Tem menor custo e resultado mais rápido, mas não necessariamente precede a quantitativa. Ainda é considerada um teste de triagem para a FC por ser de fácil execução e resultado imediato, mas não é aceita pelas diretrizes internacionais como prova diagnóstica para FC. Preconiza-se a realização do teste

quantitativo quando os resultados de condutividade forem  $\geq 50$  mmol/L. O resultado do teste do suor quantitativo é considerado positivo quando a dosagem de cloreto é igual ou maior que 60 mmol/L e negativo quando menor que 30 mmol/L. Resultados do teste do suor entre 30 mmol/L e 59 mmol/L são considerados inconclusivos e requerem encaminhamento para um centro de referência especializado, para avaliação adicional.

#### Teste Genético

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. Assim, ressalta-se que mesmo os pacientes que apresentem teste do suor positivo e, portanto, já possuem diagnóstico confirmado, devem realizar o teste genético.

Pacientes que apresentam triagem neonatal positiva e a dosagem de cloreto do suor inferior a 30 mmol/L possuem diagnóstico improvável de fibrose cística. Porém, naqueles indivíduos com manifestações clínicas sugestivas de FC que apresentarem triagem neonatal positiva e a dosagem de cloreto do suor inferior a 30 mmol/L, o teste genético pode ser realizado para confirmação diagnóstica.

Com o surgimento dos medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes elegíveis, com pelo menos 6 anos de idade, que poderão se beneficiar dessas tecnologias terapêuticas. Além disso, é fundamental para o aconselhamento genético, para a investigação de quadros leves ou de menor gravidade da FC e para elaboração de estratégias de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação de embriões no útero para casais com histórico de FC.

Das mais de 2 mil variantes do gene CFTR, aproximadamente 300 variantes estão associadas à FC. Bancos de dados internacionais, como o CFTR2, podem ser consultados para confirmar as variantes como causadoras ou não da FC. Ainda, entre os bancos de dados disponíveis, existe o “Cystic fibrosis mutations database” e o LOVD3 - “Leiden open variation Database”.

#### 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.

Serviços pediátricos e de adultos com FC são bastante diferentes. Centros de saúde pediátricos precisam atender às demandas próprias da infância, tanto na estrutura como na disponibilidade dos profissionais da saúde. Ao atingir a fase adulta, o tratamento dos pacientes requer adequação quantitativa e qualitativa dos centros de referência, pela complexidade inerente à doença, em virtude de comorbidades e complicações distintas e mais frequentes, além da possibilidade de atender e acompanhar pacientes durante a gestação. Além disso, a passagem do adolescente para um centro de saúde para adultos é desafiadora e há evidências de que programas de transição otimizam o processo dessa transferência. Uma vez adultos, os pacientes compartilham e participam das decisões sobre os seus cuidados em saúde.

#### Tratamento não medicamentoso:

O tratamento não medicamentoso da FC 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.

#### Tratamento medicamentoso:

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

O surgimento dos moduladores da proteína CFTR iniciou uma nova fase no tratamento da FC, uma vez que o defeito básico da doença passou a ser tratado. Diversos medicamentos atuam diretamente na proteína CFTR defeituosa, restaurando sua funcionalidade, e são “mutação-específicos”, ou seja, indicados conforme a mutação do paciente. Os potencializadores aumentam a função da proteína CFTR expressa na membrana plasmática (mutações de classes III, IV e V) e os corretores agem nos defeitos da proteína não expressa na membrana da célula (mutações da classe II).

O medicamento ivacaftor é um potencializador da proteína CFTR, facilitando o transporte de cloreto ao aumentar a probabilidade de abertura do canal, com efeito

dependente da quantidade de proteína CFTR na superfície celular e de sua responsividade à ação do medicamento. Seu uso foi avaliado e recomendado pela Conitec (Relatório de Recomendação nº 581, de dezembro de 2020) 166 e ele foi incorporado ao SUS para tratamento de 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.

A associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) foi avaliada e não recomendada pela Conitec por insuficiência de evidências clínicas e elevada razão de custo-efetividade.

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 (presença de variante F508del com uma variante Classe III), 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:**

#### **IVACAFTOR + TEZACAFTOR + ELEXACAFTOR (TRIKAFTA®)**

##### **a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)**

Outros produtos para o sistema respiratório.

### b. Indicações

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).

### c. Informações sobre o medicamento

Moduladores da proteína CFTR são uma nova classe de drogas que atuam melhorando a produção, processamento intracelular e/ou função da proteína CFTR defeituosa. Todos os pacientes com FC devem ser submetidos à genotipagem CFTR para determinar se carregam uma mutação que os tornam elegíveis para terapia com modulador da proteína CFTR, que inclui F508del e muitas outras mutações.

As terapias baseadas nos moduladores da proteína CFTR (proteína reguladora do canal que atravessa a membrana celular) corrigem a proteína defeituosa produzida pelo gene CFTR na Fibrose Cística. Uma vez que diferentes mutações causam defeitos diversos na proteína, os medicamentos desenvolvidos até o momento são eficazes apenas para pessoas com mutações específicas. Hoje, há quatro moduladores da proteína CFTR para pessoas com determinadas mutações CFTR: Kalydeco® (ivacaftor), Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor), Symdeko® (tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor) e Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor).

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.

#### d. Informações sobre o financiamento

O medicamento ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor pertence ao Grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). A aquisição dos medicamentos que compõem o grupo 1A é de responsabilidade exclusiva da União.

O Grupo 1 (1A e 1B) é constituído por medicamentos que 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 ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde.

A responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação dos medicamentos do Grupo 1 (1A e 1B) é das Secretarias Estaduais de Saúde. Independentemente do Grupo, o fornecimento de medicamentos padronizados no CEAF deve obedecer aos critérios de diagnóstico, indicação de tratamento, inclusão e exclusão de pacientes, esquemas terapêuticos, monitoramento, acompanhamento e demais parâmetros contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), estabelecidos pelo Ministério da Saúde, de abrangência nacional.

#### e. Avaliação da CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou o Relatório de Recomendação nº 844, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 47, de 06 de setembro de 2023, com a decisão final de **incorporar** o Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (combinação) para 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, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Na análise de impacto orçamentário, a CONITEC considerou que apesar de a ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) estar acima do limiar de custo efetividade, este não é o único aspecto a ser considerando 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 sobressairam frente ao resultado de custo efetividade.

#### 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 de Fibrose Cística foi atualizado e inclui o medicamento.

O tratamento com ELX/TEZ/IVA em pacientes com FC com idade igual ou superior a 12 anos foi avaliado por 6 ensaios clínicos, cinco tinham ELX/TEZ/IVA como intervenção e o grupo comparador ativo com ivacaftor ou ivacaftor+tezacaftor, com baixo risco de viés que foram sintetizados em uma metanálise, e em outros dois ensaios mostraram o benefício para a população de 6 a 11 anos, ambos para pacientes com FC com pelo menos uma mutação do gene F508del-CFTR. Os resultados desses estudos mostraram que ELX/TEZ/IVA pode ser considerado seguro e bem tolerado, proporcionando benefícios clínicos no percentual previsto de volume expiratório forçado em um segundo (ppVEF1) e que consequentemente diminuíram a frequência das exacerbações pulmonares, desfechos estes que foram usadas para projetar anos de vidas ganhos com qualidade de vida. Os dados de seguimento de longo prazo, para a função pulmonar, indicam que pode haver manutenção do benefício sem que ocorra perda da função pulmonar para pacientes tratados com ELX/TEZ/IVA de forma contínua.

O uso do Trikafta - elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) em crianças de 2 a 5 anos com fibrose cística foi investigado em um estudo clínico de fase 3, aberto, que demonstrou segurança e eficácia nesse grupo etário. As diretrizes específicas para a administração deste medicamento em crianças dessa faixa etária são baseadas nos resultados desse estudo, que avaliou a segurança, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia do tratamento. Nele, as crianças foram divididas em grupos de acordo com o peso corporal para determinar a dosagem apropriada. Crianças com menos de 14 kg receberam ELX 80 mg uma vez ao dia, TEZ 40 mg uma vez ao dia, e IVA 60 mg pela manhã e 59,5 mg à noite. Crianças com 14 kg ou mais receberam ELX 100 mg uma vez ao dia, TEZ 50 mg uma vez ao dia, e IVA 75 mg a cada 12 horas. Os resultados mostraram que o tratamento foi geralmente seguro e bem tolerado, com eventos adversos predominantemente leves ou moderados. Além disso, houve reduções significativas na concentração de cloreto no suor e no índice de depuração pulmonar (LCI), indicando eficácia clínica.

Embora o estudo forneça uma base para o uso do medicamento nessa faixa etária, as diretrizes específicas podem variar conforme as regulamentações locais de cada país. Nos Estados Unidos, o uso de ELX/TEZ/IVA em crianças a partir de 2 anos foi aprovado pela FDA, refletindo a aceitação dos resultados do estudo, assim como na Inglaterra e Canadá, baseada nas recomendações do NICE e CADTH. No Brasil, levando em consideração o posicionamento da CONITEC, o tratamento só está indicado para pacientes maiores de 06 anos.

## 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  
(  ) Desfavorável

### 6.2. Conclusão Justificada

No caso em tela, a autora possui 5 anos de idade e, conforme relatório médico acostado aos autos é portadora de Fibrose Cística com confirmação através de pesquisa genética da presença de variantes patogênicas F508del em heterozigose com R1066C.

Embora os dados internacionais apontem benefícios clínicos relevantes em faixas etárias mais jovens, o medicamento pleiteado possui registro no Brasil junto à ANVISA com **indicação aprovada 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) ou uma mutação no gene CFTR que seja responsiva com base em dados clínicos e/ou in vitro.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou o Relatório de Recomendação nº 844, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 47, de 06 de setembro de 2023, com a decisão final de **incorporar o Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (combinação) para 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**, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Portanto, este NATJUS manifesta-se **DEFAVORÁVEL** à demanda.

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  
(  ) NÃO

## **7. Referências bibliográficas**

- Ministério da Saúde. (2022). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatos/2022/20220812\\_PCDT\\_Fibrose\\_Cistica\\_CP\\_53\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatos/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/rename-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
- Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, 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 Allele. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2023;208(1):59-67. doi:10.1164/rccm.202301-0084OC
- Vertex Pharmaceuticals Incorporated. (2024). **Prescribing Information: Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor.** Retrieved from: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_elexacaftor-tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor-tezacaftor_ivacaftor.pdf).
- Cystic Fibrosis Foundation. (2024). **FDA Approves Trikafta for Additional Rare CFTR Mutations.** Disponível em: <https://www.cff.org/news/2024-12/fda-approves-trikafta-additional-rare-cftr-mutations%20gene.&text=The%20approval%20enables%20a%20small,approved%20modulators%20quickly%20and%20safely>.

- NHS England. (2024). **Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor, and Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Licensed and Off-Label Use in Patients with Cystic Fibrosis Who Have Named Mutations.** Disponível em: <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/>
- Haute Autorité de Santé. (2023). **Décision et Avis de la Commission de la Transparence: Kaftrio** Disponível em: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/kaftrio\\_ap227\\_decision\\_et\\_avisct.pdf](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

## **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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf)

### **REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais**

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada 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.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo 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.**