



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1062/2025

Rio de Janeiro, 28 de julho de 2025.

Processo nº 5051961-46.2025.4.02.5101,
ajuizado por **T. C. D. S. S.**

Trata-se de Autora, 33 anos, com diagnóstico de **fibrose cística** comprovado pelo teste do suor e sequenciamento do gene CFTR com detecção das variantes genéticas **R334W** e **G542X**. Apresenta acometimento pulmonar progressivo, distúrbio ventilatório obstrutivo, infecção crônica por *Staphylococcus aureus* e bacilo Gram negativo não fermentador. Atualmente está em uso diário de Alfadornase inalada, corticoide inalatório e nasal, broncodilatador inalatório, solução salina hipertônica inalatória, reposição de vitaminas e suplementos nutricionais, lavagem nasal e fisioterapia respiratória. Foi participado pelo médico assistente que os medicamentos disponíveis agem na tentativa de controlar as consequências e no retardo da progressão da doença, contudo, a Autora não tem apresentado resposta satisfatória ao tratamento empregado. Desse modo, foi prescrito uso contínuo do medicamento **Elexacaftor 100mg + Tezacaftor 50mg + Ivacaftor 75mg** (Trikafta®). Código da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) mencionado: **E84.8 – fibrose cística com outras manifestações** (Evento 1_LAUDO7_Página 1 e Evento 1_LAUDO14_Páginas 1/2).

A princípio, elucida-se que a fibrose cística decorre de mais de 1.000 variantes patogênicas em ambos os alelos do gene CFTR, sendo a F508del a mais comum dentre elas.

Com este entendimento, informa-se que o medicamento pleiteado **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta®), apresenta indicação prevista em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA¹, apenas para o tratamento da **fibrose cística** 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). **No caso em tela, a mutação atestada em investigação molecular ocorreu nos alelos R334W e G542X** (Evento 1_LAUDO14_Páginas 1/2).

Em continuidade, no documento médico analisado por este Núcleo, foi mencionado pelo médico assistente, que “... *a bula canadense já incorpora a mutação desta paciente (R334W) para o uso do medicamento*” (Evento 1_LAUDO14_Páginas 1/2).

Todavia, em consulta ao sítio eletrônico do órgão responsável pela vigilância sanitária no Canadá – **Health Canada**, verificou-se que a lista das demais mutações de CFTR responsivas ao **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta®) contempla as variantes **R334L** e **R334Q**², diferente da apresentada pela Autora – **R334W**. Assim, **não é possível inferir se o medicamento aqui pleiteado apresenta indicação para o quadro clínico da Requerente**.

¹ Bula do medicamento Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®) por Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=138230005>>. Acesso em: 28 jul. 2025.

² Health Canada. Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor tablets (Trikafta®). Disponível em: <https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00080542.PDF>. Acesso em: 28 jul. 2025.



Uma busca nas bases de dados científicas apontou que a combinação de **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** é considerada uma terapia moduladora altamente eficaz para a maioria dos pacientes com fibrose cística que apresentam pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR^{3,4,5,6,7,8}.

No entanto, a eficácia dessa combinação em variantes genéticas específicas como **R334W** e **G542X** depende do mecanismo molecular subjacente de cada mutação:

- ✓ **R334W**: Trata-se de uma mutação de condutância (classe IV), que pode apresentar resposta variável aos moduladores. Estudos *in vitro* demonstraram que algumas variantes de condutância, incluindo **R334W**, podem responder ao **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor**, o que levou à expansão do uso da terapia para variantes raras com resposta demonstrada em ensaios funcionais celulares (*“theratyping”*). Contudo, a magnitude do benefício clínico para **R334W** isolada ou em combinação com outras mutações ainda é menos robusta do que para F508del, e a resposta clínica pode ser individualmente variável^{3,8}.
- ✓ **G542X**: Esta é uma mutação de *“nonsense”* (classe I), que resulta em ausência de proteína CFTR funcional devido à introdução de um códon de parada prematuro. Mutações desse tipo, como **G542X**, não produzem proteína-alvo suficiente para que os moduladores CFTR (incluindo **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor**) exerçam efeito significativo. Assim, pacientes com **G542X** em homozigose ou em combinação com outra mutação de classe I geralmente não se beneficiam clinicamente dos moduladores atualmente disponíveis. A literatura destaca que, para essas mutações, novas abordagens terapêuticas, como agentes de *“readthrough”* ou terapias gênicas, são necessárias^{3,8}.

Portanto, para pacientes com **fibrose cística** portadores de **R334W**, a indicação do uso de **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** pode ser considerada caso haja evidência funcional de resposta *in vitro*, mas a resposta clínica deve ser monitorada de perto. Para **G542X**, a terapia com **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** não é eficaz, exceto em casos raros de heterozigose composta com uma mutação sensível ao modulador, e mesmo assim o benefício é limitado pela ausência de proteína funcional^{3,8}.

³ Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023;329(21):1859–1871. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2805701?utm_source=openvidence&utm_medium=referral>. Acesso em: 28 jul. 2025.

⁴ Mall MA, Brughla R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, Prais D, Pressler T, Ratjen F, Reix P, Robinson PD, Selvadurai H, Stehling F, Ahluwalia N, Arteaga-Solis E, Bruinsma BG, Jennings M, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Weinstock TG, Wu P, Wainwright CE, Davies JC. 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):1361-1369. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35816621/>>. Acesso em: 28 jul. 2025.

⁵ Xu W, Wu T, Zhou Z, Zuo Z. Efficacy and safety profile of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor triple therapy on cystic fibrosis: a systematic review and single arm meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Dec 14;14:1275470. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38186649/>>. Acesso em: 28 jul. 2025.

⁶ Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, McNally P, Ramsey BW, Rayment JH, Rowe SM, Tullis E, Ahluwalia N, Chu C, Ho T, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Waltz D, Weinstock TG, Xuan F, Wainwright CE, McColley SA. 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):1522-1532. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734030/>>. Acesso em: 28 jul. 2025.

⁷ Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. 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. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36921081/>>. Acesso em: 28 jul. 2025.

⁸ Donatello Salvatore, Paola Iacotucci, Angela Pepe, Alberto Terminiello, Fabio Majo, Vincenzo Carnovale, Pamela Vitullo, Barbara Messori, Giuseppe Fabio Parisi, Maria Adelaide Calderazzo, Giuseppina Leonetti, Vito Terlizzi. Real-world effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients with *Phe508del* -gating and -residual function genotypes, *Respiratory Medicine*, 245, (108221), (2025). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36921081/>>. Acesso em: 28 jul. 2025



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Em resumo, a eficácia da associação **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** é bem estabelecida para a maioria das mutações sensíveis, mas para variantes como **R334W** a resposta pode ser variável e para **G542X** é ausente, conforme o consenso atual da literatura médica^{3,8}.

Considerando o exposto acima, a **indicação do Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor, nesse caso, configura uso off label**.

Ainda sem tradução oficial para o português, usa-se o termo **off label** para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento⁹.

Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013¹⁰. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso **off label** do medicamento **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta®) no tratamento de **fibrose cística** com **mutação R334W/G542X** (em pacientes **não F508del**).

No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado, insta informar que **Elexacftor 100mg + Tezacftor 50mg + Ivacftor 75mg**, pertence ao **grupo 1A de financiamento** do Componente da Assistência Farmacêutica¹¹. Está padronizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para os pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão do **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da fibrose cística**, e conforme disposto nas Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS.

O **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta®) **foi incorporado ao SUS**, para o tratamento de **fibrose cística**, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde¹² e Portaria SECTICS/MS Nº 47, de **05 de setembro de 2023**¹³. Conforme os critérios de inclusão do aludido PCDT, o tratamento com **Elexacftor/Tezacftor/Ivacftor** **está reservado** aos pacientes com idade igual ou maior que 06 anos de idade e **pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR**.

⁹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. **Uso off label: erro ou necessidade?** Informes Técnicos Institucionais. Rev. Saúde Pública 46 (2). Abr. 2012. Disponível em: <[https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmnGR/?lang=pt#:~:text=Ainda%20sem%20tradu%C3%A7%C3%A3o%20oficial%20para,de%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria%20\(Anvisa\)>](https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmnGR/?lang=pt#:~:text=Ainda%20sem%20tradu%C3%A7%C3%A3o%20oficial%20para,de%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria%20(Anvisa)>)>. Acesso em: 28 jul. 2025.

¹⁰ BRASIL. Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm>. Acesso em: 28 jul. 2025.

¹¹ **Grupo 1A:** medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, os quais são fornecidos às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

¹² BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS Nº 5, de 30 de abril de 2024. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2025.

¹³ Brasil. Diário Oficial da União. Portaria SECTICS/MS Nº 47, de 05 de setembro de 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-no-47>>. Acesso em: 28 jul. 2025.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Segundo documento médico a Autora apresenta de **fibrose cística** com **mutação R334W/G542X**. Desse modo, **a Suplicante não preenche os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde para acesso pela via administrativa ao medicamento Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)**.

O medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)** **possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), contudo, até o momento, **não foi analisado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)¹⁴ para o tratamento da **fibrose cística** com **mutação R334W/G542X** (em pacientes **não F508del**).

Para o tratamento **Fibrose Cística** no SUS, o Ministério da Saúde publicou a Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 5, de 30 de abril de 2024, que dispõe sobre o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)** da **fibrose cística** no qual foram preconizados os seguintes fármacos: Alfadornase 1mg/mL, Colistimetato de Sódio 80mg e 160mg, Ivacaftor 150mg, Pancreatina 10.000UI e 25.000UI, Tobramicina 300mg e Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) verificou-se que a Autora **está cadastrada** no CEAf para recebimento dos medicamentos: Sulfato de Salbutamol 100mcg; Xinafoato de Salmeterol + Fluticasona 50 + 250mcg; Pancreatina 10.000UI; Alfadornase 2,5mg; Pancreatina 25.000UI e Formoterol + Budesonida 6 + 200mcg, **com dispensação ativa até 30/09/2025**.

A título de informação, acrescenta-se que de acordo com o PCDT ministerial, o Ivacaftor (não associado) foi incorporado somente para pacientes acima de 06 anos, que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. **As mutações da Autora R334W/G542X não estão previstas nesta incorporação**.

Dessa forma, a Autora **não preenche os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde para acesso pela via administrativa do fármaco isolado Ivacaftor, nem da forma associada pleiteada Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor**, bem como, observa-se que **os medicamentos padronizados, já são utilizados pela Autora**. Assim, **entende-se que a Autora já esgotou as possibilidades terapêuticas disponíveis no SUS**.

Acrescenta-se que a **fibrose cística (FC)** é uma **doença rara** grave que afeta crianças causando redução significativa da qualidade de vida¹⁵. Assim, cumpre salientar que o Ministério da Saúde instituiu a **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**¹⁶ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

¹⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias Demandadas. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 28 jul. 2025.

¹⁵ Brasil. Ministério da Saúde. 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 Nº 844, agosto/2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2025.

¹⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 28 jul. 2025.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras¹⁷. Tal PCDT foi descrito acima no presente parecer.

Ademais, o **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor (Trikafta®)** foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 02 de março de 2022. Por ser um medicamento novo e embora a pesquisa tenha mostrado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando corretamente indicado e usado, eventos adversos imprevisíveis e desconhecidos podem acontecer¹. Nesse sentido, é importante que a Autora seja reavaliada pelo médico assistente periodicamente, a fim de comprovar a efetividade do tratamento.

No que concerne ao valor do medicamento pleiteado, no Brasil para um medicamento ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)¹⁸.

De acordo com publicação da CMED¹⁹, o Preço Fábrica (PF) deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta à Tabela de Preços CMED, o medicamento **Elexacftor 100mg + Tezacftor 50mg + Ivacftor 75mg (Trikafta®)**, possui preço máximo de venda ao governo correspondente à R\$ 86.636,44, para a alíquota ICMS 0%²⁰.

É o parecer.

À 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

Elaborado pela equipe técnica do NATJUS-RJ.

¹⁷ CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2025.

¹⁸ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Acesso em: 28 jul. 2025.

¹⁹ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Acesso em: 28 jul. 2025.

²⁰ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Consulta de Preço Máximo ao Governo. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiYjZkZjEyM2YtNzNjYS00ZmQyLTliYTEtNDE2MDc4ZmE1NDEyIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LW13MDg1ZjVlZGQ4MSJ9&pageName=ReportSection20c576fb69cd2edaea29>>. Acesso em: 28 jul. 2025.