



Moduladores de CFTR no Tratamento da Fibrose Cística

Pedro Campolina Nahass · Residente de Pneumologia Pediátrica do HIJPII

01

Fisiopatologia e mecanismo de ação



A proteína CFTR e seu papel na doença

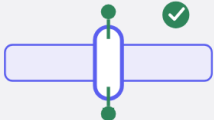
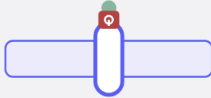
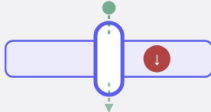
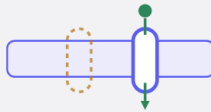


- Canal de cloro/bicarbonato na membrana apical de células epiteliais
- Regula a hidratação do muco em vias aéreas, pâncreas, fígado, intestino e trato reprodutivo
- Mutações no gene CFTR → disfunção do canal → muco espesso e desidratado → obstrução e inflamação crônica
- Mais de 2.000 variantes já descritas no gene CFTR

Mutação mais comum

F508del está presente em pelo menos um alelo em ~82% dos pacientes com FC no mundo — mas em apenas 60–70% no Brasil, onde o perfil genético é mais heterogêneo.

Classes funcionais de mutação da CFTR

	wt-CFTR SEM MUTAÇÃO	I PRODUÇÃO	II PROCESSAMENTO	III GATING	IV CONDUÇÃO	V QUANTIDADE	VI ESTABILIDADE
 Mecanismo na membrana	 Canal funcional — fluxo normal de Cl ⁻	 Códon de parada prematuro / frameshift — proteína não é produzida	 Proteína mal dobrada — retida no retículo, não chega à membrana	 Canal presente, mas fechado — defeito de abertura (gating)	 Canal abre, mas conduz mal o cloreto — fluxo reduzido	 Menor quantidade de canais na membrana — síntese reduzida	 Canal chega à membrana, mas é removido/degradado rapidamente
 Tipo de defeito	Sem defeito	Sem produção	Sem tráfego	Sem abertura do canal	Condutância reduzida	Síntese reduzida	Instabilidade na membrana
 Exemplos de mutações	—	G542X · R553X · W1282X	Phe508del (ΔF508)	G551D · S549R · V520F	R117H · R334W	A455E · 3849+10kbC-T	rΔF508 resgatada · Q1412X
 Abordagem terapêutica	—	Readthrough / terapia gênica (invest.)	Corretores	Potencializadores	Potencializadores / moduladores específicos	Correção do splicing / aumento de expressão	Estabilizadores

Classes de moduladores e seu alvo terapêutico



Classe de modulador	Fármacos	Mecanismo de ação	Classe(s)-alvo	Exemplos de variantes
Potencializadores	Ivacaftor, deutivacaftor (corretores também têm alguma atividade potencializadora)	Abrem o canal CFTR, aumentando o fluxo de cloreto e bicarbonato	III, IV, V	G551D · R117H · 3849+10kbC → T
Corretores	Elexacaftor, tezacaftor, lumacaftor, vanzacaftor	Corrigem o dobramento da CFTR e melhoram seu transporte até a membrana	II	F508del · N1303K · I507del
Amplificadores	Nenhum aprovado	Aumentam a expressão do mRNA e a produção da proteína CFTR	II – V	Qualquer variante dessas classes
Estabilizadores	Nenhum aprovado	Reduzem a degradação da CFTR já presente na superfície celular	II – V	Qualquer variante dessas classes

Atuação do modulador no ciclo do CFTR



SÍNTESE

Tradução no ribossomo e montagem inicial no retículo endoplasmático (RE)

DOBRAMENTO E TRÁFEGO

RE → Complexo de Golgi — só segue se "aprovada" pelo controle de qualidade do RE

MEMBRANA PLASMÁTICA

Canal de cloro/bicarbonato funcionando na superfície da célula

Amplificadores

aumentam a produção da proteína imatura, potencializando outros moduladores

Read-through

"leem através" de códons de parada prematuros (mutações classe I)

Corretores

corrigem o dobramento e o tráfego da proteína (classe II): lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor, vanzacaftor

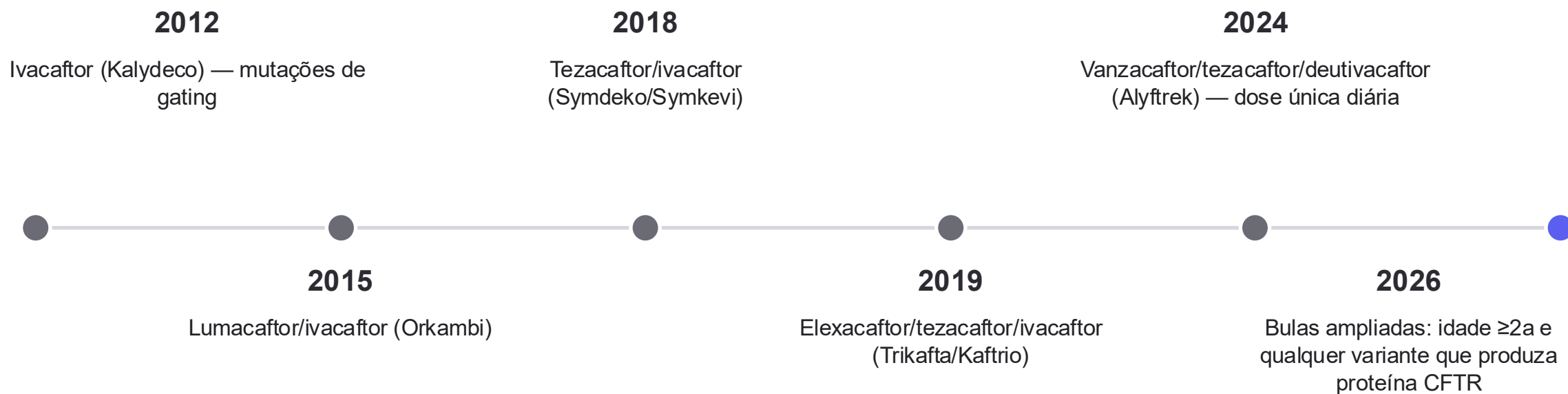
Potencializadores

aumentam a abertura do canal (classes III/IV): ivacaftor, deutivacaftor

Estabilizadores

reduzem a degradação/reciclagem da proteína já na membrana (classe VI)

Linha do tempo dos moduladores de CFTR



02

Os medicamentos e as evidências clínicas



Ivacaftor



CLASSE FARMACOLÓGICA

Potencializador — aumenta a abertura do canal (gating), de forma independente de ATP

MUTAÇÃO-ALVO

Gating (classe III, ex. G551D) e condutância (classe IV, ex. R117H, R334W)

APROVAÇÃO E IDADE MÍNIMA

FDA 2012, inicialmente ≥ 6 anos (G551D); hoje a partir de 1 mês para mutações de gating

POSOLOGIA

Dose varia de acordo com idade e peso do paciente.

Medicamento oral.

Tomar com alimentos que contenham gordura.

NOME COMERCIAL

Kalydeco®

ENSAIO CLÍNICO

Ramsey et al., NEJM 2011 — G551D, ≥ 12 anos, 48 semanas (NCT00909532)

- ppVEF1: +10,6 pontos percentuais vs. placebo
- Cloro no suor: -48,1 mmol/L
- Exacerbações pulmonares: 55% menos frequentes
- CFQ-R: +8,6 pontos · Peso: +2,7 kg

PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS

Dor abdominal, diarreia, tontura e cefaleia. Retirada abrupta pode causar piora aguda da função pulmonar — nunca suspender sem orientação médica.

Lumacaftor/Ivacaftor



CLASSE FARMACOLÓGICA

Corretor de 1ª geração (lumacaftor) + potencializador (ivacaftor)

MUTAÇÃO-ALVO

F508del em homozigose (classe II)

APROVAÇÃO E IDADE MÍNIMA

FDA 2015, inicialmente ≥ 12 anos; depois ampliado para ≥ 2 anos

POSOLOGIA

2x/dia com alimento gorduroso, doses por faixa de peso (comprimidos ou grânulos)

NOME COMERCIAL

Orkambi®

ENSAIO CLÍNICO

Wainwright et al., NEJM 2015 (TRAFFIC/TRANSPORT) — F508del homozigoto, ≥ 12 anos, 24 semanas

- ppVEF1: melhora modesta, ~3–4 pontos percentuais (fase IIa; fase III qualitativamente semelhante)
- Extensão PROGRESS (96 sem.): menos exacerbações/hospitalizações e melhora de IMC
- Cloro no suor e CFQ-R: benefício qualitativo

PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS

Aperto no peito e dispneia no início do tratamento foram descritos com frequência. Lumacaftor é indutor potente do CYP3A4.

Tezacaftor/Ivacaftor



CLASSE FARMACOLÓGICA

Corretor de 2ª geração (tezacaftor, menos indução de CYP3A4) + potencializador (ivacaftor)

MUTAÇÃO-ALVO

F508del homozigoto, ou heterozigoto com mutação de função residual em trans

APROVAÇÃO E IDADE MÍNIMA

FDA 2018, inicialmente ≥ 12 anos; depois ampliado para ≥ 6 anos

POSOLOGIA

Comprimido combinado pela manhã + ivacaftor isolado à noite, com alimento gorduroso

NOME COMERCIAL

Symdeko® (EUA) / Symkevi® (Europa)

PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS

Perfil de segurança mais favorável que o lumacaftor/ivacaftor — menos eventos de aperto torácico e menor interação medicamentosa. Cefaleia e infecção respiratória alta entre os mais comuns.

Terapia tríplice



- F508del causa múltiplos defeitos conformacionais simultâneos
- Um único corretor atua predominantemente sobre uma dessas interfaces — por isso o ganho isolado foi modesto
- Elexacaftor é um corretor de nova geração, com mecanismo distinto do tezacaftor — juntos, corrigem defeitos diferentes com efeito aditivo/sinérgico
- Em modelos celulares, a combinação de corretores complementares recuperou até ~50–100% da função do CFTR normal

A lógica por trás da combinação

Uma classificação proposta na literatura divide os corretores em 3 classes conforme o alvo estrutural: os que estabilizam a interface NBD1-TMD, os que estabilizam o NBD2 e suas interfaces, e os que estabilizam diretamente o NBD1. Combinar corretores de classes diferentes ataca o defeito por mais de um 'ângulo' ao mesmo tempo.

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta/Kaftrio)



CLASSE FARMACOLÓGICA

2 corretores (elexacaftor + tezacaftor) + 1 potencializador (ivacaftor)

MUTAÇÃO-ALVO

F508del em ≥ 1 alelo — homozigoto ou heterozigoto com mutação de função mínima

APROVAÇÃO E IDADE MÍNIMA

FDA out/2019, inicialmente ≥ 12 anos; hoje ≥ 2 anos e lista ampla de variantes (2026)

POSOLOGIA

2x/dia — 2 comprimidos combinados pela manhã + ivacaftor isolado à noite; grânulos para 2–<6 anos

NOME COMERCIAL

Trikafta™ (EUA) / Kaftrio® (Europa)

ENSAIO CLÍNICO

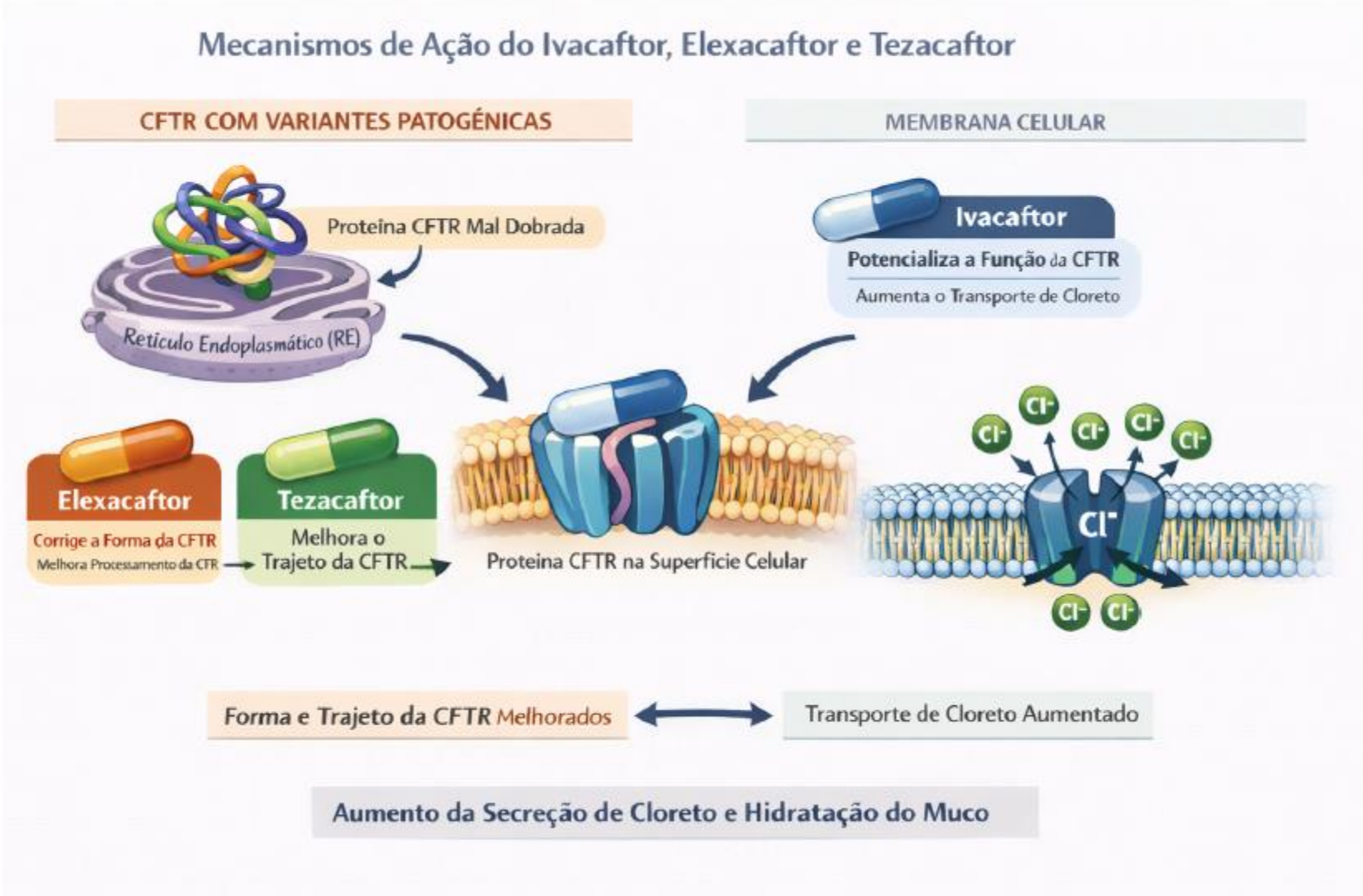
Middleton et al., NEJM 2019 e Heijerman et al., Lancet 2019

- Heterozigotos c/ função mínima (Middleton): ppVEF1 +13,8 a +14,3 pp · cloro no suor –41,8 mmol/L · exacerbações –63%
- Homozigotos F508del (Heijerman, vs. tezacaftor/ivacaftor): ganho adicional de ~10 pp de VEF1, mesmo partindo de um regime já ativo

PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS

Maioria leve a moderada: cefaleia, infecção respiratória alta, dor abdominal, rash, elevação de enzimas hepáticas, catarata.

MEDICAMENTOS E EVIDÊNCIAS



Parecer Técnico-Científico GBEFC / SBP (Depto. de Pneumologia) / SBPT (Comissão de Fibrose Cística). Uso de Trikafta® em crianças de 2–5 anos e em variantes raras do CFTR no Brasil. Abril de 2026.

Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (Alyftrek)



CLASSE FARMACOLÓGICA

2 corretores (vanzacaftor + tezacaftor) + 1 potencializador de nova geração (deutivacaftor)

MUTAÇÃO-ALVO

F508del ou qualquer outra variante responsiva (lista ampliada em 2026)

APROVAÇÃO E IDADE MÍNIMA

FDA dez/2024, ≥6 anos; bula ampliada em 2026

POSOLOGIA

1x/dia (dose única) — 2 a 3 comprimidos conforme peso/idade, com alimento gorduroso

NOME COMERCIAL

Alyftrek®

ENSAIO CLÍNICO

Estudos SKYLINE (≥12 anos) e RIDGELINE (6–11 anos)

- Eficácia não inferior ao Trikafta em função pulmonar e cloro no suor
- Vantagem principal: dose única diária (deutivacaftor tem meia-vida mais longa que ivacaftor) e menos interações medicamentosas

PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS

Tosse, nasofaringite, infecção respiratória alta, cefaleia, elevação de ALT/AST, rash — perfil de segurança semelhante ao Trikafta.

MEDICAMENTOS E EVIDÊNCIAS

	Ivacaftor	Lumacaftor/ Ivacaftor	Tezacaftor/ Ivacaftor	Elexacaftor/Tez/ Iva (Trikafta)	Vanzacaftor/Tez/ Deutiva (Alyftrek)
Classe	Potencializador	Corretor 1ªG + potencializador	Corretor 2ªG + potencializador	2 corretores + potencializador	2 corretores + potencializador (2ªG)
Mutação-alvo	Gating/condutância (classe III/IV)	F508del homozigoto	F508del homo. ou heteroz.	F508del + var. responsiva	F508del + var. responsiva
Idade mínima (2026)	1 mês*	2 anos	6 anos	2 anos	6 anos
Posologia	1–2x/dia conforme idade	2x/dia	1x/dia	2x/dia	1x/dia — dose única diária
Ganho ppVEF1*	+10,6 pp (G551D)	~3–4 pp (homozigoto)	Modesto, semelhante à LI (qualitativo)	+10,0 a +14,3 pp	Não inferior ao Trikafta
Nome comercial	Kalydeco®	Orkambi®	Symdeko®/ Symkevi®	Trikafta™ / Kaftrio®	Alyftrek®

**Idade mínima varia por mutação e agência regulatória*

Lopes-Pacheco, Front Pharmacol 2020; Costa et al., J Cyst Fibros 2025; bulas (USPI) dos fabricantes

MEDICAMENTOS E EVIDÊNCIAS

Faixa etária	Genótipo elegível (exemplos)	Regime preferencial hoje (2026)
< 2 anos	Mutação de gating isolada (ex. G551D)	Ivacaftor isolado (Kalydeco), conforme idade mínima aprovada para a mutação
2–5 anos	F508del + variante responsiva	Trikafta — bula ANVISA já permite; SUS ainda exige ≥6 anos
6–11 anos	F508del + variante responsiva	Trikafta ou Alyftrek (ambos aprovados ≥6a); LI/TI seguem como alternativas mais antigas
≥12 anos	Praticamente qualquer variante responsiva (~95% dos pacientes elegíveis)	Alyftrek (dose única diária) ou Trikafta

Indicações e faixas etárias — atualização de 2026



≥ 2 anos

Nova idade mínima para Trikafta® (era ≥ 12 anos em 2019)

≥ 6 anos

Idade mínima para Alyftrek®
(vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor)

~95%

Dos pacientes com FC nos EUA hoje elegíveis a algum modulador

- Critério de elegibilidade deixou de ser uma lista fechada de mutações: agora inclui qualquer variante que resulte em defeito de produção da proteína CFTR

03

Eventos adversos e monitorização





Principais efeitos colaterais do ETI (Trikafta)

Efeito adverso	Frequência	Conduta / observação
Dor abdominal	14% vs. 9% (placebo)	—
Diarreia	13% vs. 7%	—
Erupção cutânea	10% vs. 5%	Geralmente leve; maioria tolera reexposição
Elevação de ALT/AST	10% vs. 5% · 9% vs. 2%	Suspender se >5x LSN, ou >3x LSN + bilirrubina >2x LSN
Elevação de CPK	9% vs. 4%	Monitorização de rotina não indicada
Rinorreia / síndrome gripal	8% vs. 3% · 7% vs. 1%	—
Lesão hepática grave	Rara — alerta em destaque na bula	Pode exigir transplante; monitorar TGO/TGP/bilirrubina seriados
Catarata (não congênita)	Rara, em crianças/adolescentes	Exame oftalmológico basal e anual até os 18 anos
Hipertensão intracraniana	0,2 / 1.000 pacientes-ano	Cefaleia, papiledema, diplopia — investigar sintomas visuais
Elevação de PA e lipídios	PAS +3,5 mmHg · ↑ colesterol/LDL	Aferir PA e perfil lipídico no seguimento
Efeitos em saúde mental	~1 em cada 4 pacientes	Rastrear ativamente; considerar interrupção se sintomas significativos

Fonte: UpToDate: Cystic Fibrosis Treatment with CFTR Modulators (2026), citando Middleton et al., N Engl J Med 2019; Bula (USPI) Trikafta®, Vertex Pharmaceuticals, 2026

Routine Clinic Visits (Clinical Care monitoring): ≥6 years of age	Baseline	1 Month Visit	3 Month Visit	6 Month Visit	9 Month Visit	1 Year Visit
Clinical assessment and review of <i>CFTR</i> genotype, initial sweat test, and past medical history (including decline in FEV ₁ and frequency of pulmonary exacerbations over past 2 years)	X					
Height, weight, and blood pressure	X	X	X	X	X	X
Blood for CBC, ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, CK, INR	X	X	X	X	X	X
Spirometry/LCI ^{a,b}	X	X	X	X	X	X
Sputum microbiology ^c	X	X	X	X	X	X
Ophthalmology exam ^d	X			X		X
PHQ-9 and GAD-7 questionnaires ^e	X			X		X
Safety review ^f	X	X	X	X	X	X
Review of prescribed therapy ^g	X		X	X	X	X
Sweat chloride test	X		X			X
CFQ-R: Respiratory Domain	X	X	X	X	X	X
CT imaging of chest	X					X
Fecal elastase	X		X			X
	Standard for CF Clinic visit &/or recommended by product monograph					
	Clinical data needed to support <i>CFTR</i> modulator response					
	May have clinical relevance to <i>CFTR</i> modulator response					

Conduta prática diante de eventos adversos



● Elevação de transaminases

- Solicitar TGO/TGP/bilirrubina/FA antes de iniciar; repetir mensalmente nos primeiros 6 meses, a cada 3 meses até 1 ano, depois ao menos anualmente
- Interromper se ALT/AST $>5\times$ LSN, ou $>3\times$ LSN com bilirrubina $>2\times$ LSN, ou icterícia — reavaliar com cautela antes de reintroduzir

● Catarata (crianças)

- Avaliação oftalmológica basal e de seguimento em todo paciente pediátrico iniciando modulador com ivacaftor/deutivacaftor
- Opacidades de cristalino não congênitas já foram relatadas nessa faixa etária

● Interações por CYP3A4

- Evitar indutores fortes (rifampicina, fenobarbital, erva-de-são-jão) — risco de perda de eficácia
- Com inibidores moderados/fortes (itraconazol, claritromicina) — reduzir a frequência da dose conforme a bula, não suspender o tratamento

● Saúde mental

- Ansiedade, depressão, ideação suicida e distúrbios do sono podem surgir já nos 3 primeiros meses — pergunte ativamente, não espere a queixa espontânea
- Considerar interrupção do modulador se sintomas neuropsiquiátricos significativos

04

Populações pediátricas especiais

Uso do ETI na gestante e lactante



- Fertilidade: gestações anuais em mulheres com FC nos EUA subiram de ~166 (2010–2019) para ~373–494 desde a IET — melhor saúde geral e reversão do muco cervical
- Saúde materna: VEF1 melhora na gestação em quem usa IET (vs. queda em quem não usa); menos exacerbações e menos culturas positivas para *P. aeruginosa*
- Segurança fetal: moduladores cruzam a placenta, mas sem sinal de teratogenicidade, malformações ou prematuridade; menos recém-nascidos de baixo peso
- Triagem neonatal: exposição materna à IET pode melhorar a função pancreática fetal a ponto de gerar falso-negativo no teste do pezinho
- Lactação: ETI é detectável no leite materno; dados de segurança no lactente ainda são limitados

Uso não convencional: íleo meconial fetal

Iniciar IET até a 32ª semana de gestação (fora da indicação em bula) pode resolver achados ultrassonográficos de íleo meconial e evitar a obstrução ao nascer — ainda com evidência de baixa qualidade (relatos e séries de caso).

05

Acesso no Brasil: ANVISA e SUS



Bula da ANVISA x PCDT do SUS



Bula ANVISA (atualizada em mar/2025)

- Uso a partir de 2 anos de idade
- Reconhece mais de 100 variantes não-F508del como responsivas
- Baseada em dados clínicos e testes celulares (ensaio em células FRT)

PCDT do SUS (CONITEC, 2024)

- Uso restrito a partir de 6 anos de idade
- Exige pelo menos um alelo F508del
- Ainda não incorporou a ampliação já presente na bula

Variantes incluídas na bula

Tabela 8: Lista de mutações no gene CFTR que são responsivas a TRIKAFTA®				
3141del9	E193K	H939R	N1088D	R1070W
546insCTA	E292K	H939R;H949L	N1303I	R1162L
5T;TG12	E403D	H1054D	N1303K	R1283M
5T;TG13	E474K	H1085P	P5L	R1283S
296+28A→G	E588V	H1085R	P67L	S13F
621+3A→G	E822K	H1375P	P140S	S108F
711+3A→G	E831X	I105N	P205S	S341P
1341G→A	F191V	I125T	P499A	S364P
1507_1515del9	F200I	I148N	P574H	S492F
1898+3A→G	F311del	I148T	P750L	S549I
2183A→G	F311L	I175V	Q98R	S549N
2752-26A→G	F508C	I331N	Q237E	S549R
2789+5G→A	F508C;S1251N	I336K	Q237H	S589N
2789+2insA	F508del	I502T	Q359R	S737F
3041-15T→G	F575Y	I506L	Q493R	S912L
3272-26A→G	F587I	I556V	Q552P	S945L
3600G→A	F1016S	I601F	Q1291R	S977F
3849+4A→G	F1052V	I618T	Q1313K	S1045Y
3849+40A→G	F1074L	I807M	Q372H	S1118F

3849+10kbC→T	F1099L	I980K	R31C	S1159F
3850-3T→G	F1107L	I1027T	R31L	S1159P
4005+2T→C	G27E	I1139V	R74Q	S1251N
A46D	G27R	I1269N	R74W	S1235R
A62P	G85E	I1366N	R74W;D1270N*	S1255P
A107G	G126D	K162E	R74W;V201M*	T338I
A120T	G178E	K464E	R74W;V201M;D1270N*	T351I
A234D	G178R	K1060T	R75L	T1036N
A309D	G194R	L15P	R75Q	T1053I
A349V	G194V	L137P	R117C	T1086I
A455E	G314E	L165S	R117C;G576A;R668C	T1246I
A554E	G424S	L206W	R117G	T1299I
A1006E	G463V	L320V	R117H	V201M
A1067P	G480C	L333F	R117L	V232D
A1067T	G480S	L333H	R117P	V392G
C491R	G551A	L346P	R170H	V456A
D110E	G551D	L441P	R258G	V456F
D110H	G551S	L453S	R297Q	V603F
D192G	G576A	L619S	R334L	V562I
D443Y	G970S	L967S	R334Q	V754M
D443Y;G576A;R668C*	G576A;R668C*	L997F	R347H	V1153E
D565G	G622D	L1011S	R347L	V1240G
D579G	G628R	L1077P	R347P	V1293G
D614G	G970D	L1324P	R352Q	W361R
D836Y	G1047R	L1335P	R352W	W1098C
D924N	G1061R	L1480P	R516S	W1282R
D979V	G1069R	M150K	R553Q	Y109N
D993Y	G1123R	M152V	R555G	Y161D
D1445N	G1244E	M265R	R668C	Y161S
D1152H	G1247R	M952I	R709Q	Y301C
D1270N	G1249R	M952T	R751L	Y563N
E56K	G1349D	M1101K	R792G	Y1014C
E60K	H139R	M1137V	R933G	Y1032C
E92K	H199Y	N186K	R1048G	
E116K	H620P	N187K	R1066H	
E116Q	H620Q	N418S	R1070Q	

* Mutações complexas/compostas, em que um único alelo do gene CFTR tem várias mutações; elas existem independentemente da presença de mutações no outro alelo.

Variantes do gene CFTR mais frequentes entre pessoas com FC no Brasil

Ranking	Variante	Número de alelos	% do total de alelos
1	F508del	5226	50,66
2	G542X	782	7,58
3	3120+1G->A	347	3,36
4	R334W	296	2,87
5	R1162X	248	2,4
6	G85E	200	1,94
7	S549R	165	1,6
8	R1066C	161	1,56
9	N1303K	137	1,33
10	S4X	134	1,3
11	3272-26A->G	125	1,21
12	Y1092X	112	1,09
13	5T	97	0,94
14	2184delA	92	0,89
15	P205S	86	0,83

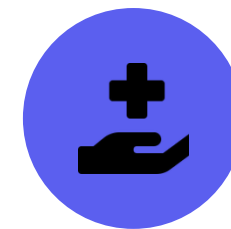
OBS: cada indivíduo tem dois alelos no gene *CFTR*, não é possível saber o número exato de pessoas com cada uma dessas variantes ao analisar essa tabela.

LEGENDA:

- Elegível para ETI no SUS (13)
- Não elegível para moduladores da proteína CFTR
- Elegível para ETI de acordo com estudos de vida real (27, 28)
- Elegível para ETI de acordo com a bula aprovada na Anvisa em março de 2025 (4)
- Elegível para Ivacaftor no SUS (13)

Parecer Técnico-Científico GBEFC / SBP (Depto. de Pneumologia) / SBPT (Comissão de Fibrose Cística). Uso de Trikafta® em crianças de 2–5 anos e em variantes raras do CFTR no Brasil. Abril de 2026.

O posicionamento das sociedades médicas brasileiras



- Estudo nacional: alterações tomográficas pulmonares em mais de 90% das crianças com FC, com idade média de apenas 3 anos
- 60% dos pacientes de 6–17 anos no REBRAFC já apresentam algum grau de disfunção pulmonar
- Defendem ampliação para 2–5 anos e variantes raras, citando o modelo francês de “teste terapêutico” (4–6 semanas, avaliação por comitê)

O impacto já documentado em pacientes do SUS



-48,6

mmol/L de redução média no cloro do suor

+10,8

pontos percentuais de aumento médio no
VEF1



Redução expressiva de hospitalizações e
uso de antibiótico endovenoso

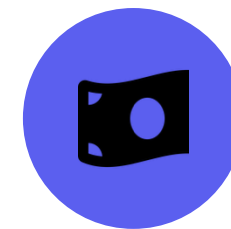
- Dados de monitoramento em pacientes já tratados pelo SUS (≥ 6 anos, com F508del), segundo o PCDT vigente

06

Acesso global



Preço de tabela x custo mínimo de produção



US\$ 5.676

Custo de produção estimado da terapia tripla , por paciente/ano

US\$ 325.300

Preço de tabela nos EUA, por paciente/ano (>90% acima do custo)

- Impacto orçamentário global: US\$ 489 milhões/ano ao custo mínimo de produção vs. US\$ 31,2 bilhões/ano ao preço de tabela dos EUA
- Patente da terapia tripla válida até 2037 nos EUA — barreira estrutural para produção genérica em larga escala

Estratégias de acesso em países sem reembolso



- Três vias identificadas: ações judiciais, importação de genéricos (majoritariamente da Argentina) e doações do fabricante
- Argentina — único produtor local de genéricos — cobre 74% dos pacientes diagnosticados



Moduladores na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS?

- Maio de 2025: pela 1ª vez, o Comitê de Especialistas da OMS avaliou formalmente incluir ETI/ivacaftor na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais
- Elegibilidade genética evoluiu de ~5% das variantes de FC (2012) para 80–90% hoje
- Custo de produção >90% menor que os preços praticados
- Autores descrevem a decisão não como o fim de um processo, mas como “o início de uma nova jornada” pela equidade global em FC

07

Perspectivas futuras

Novas terapias



~50%

Da função normal do CFTR é o teto atingido pelo ETI em modelos celulares — ainda há espaço para melhora

82,5 anos

Sobrevida mediana projetada ao iniciar ETI na adolescência (+45 anos vs. suporte clínico isolado)

- Nova geração já aprovada: vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor (Alyftrek, dose única diária); em fase inicial: SION-719, ABBV-2222, icenticaftor
- Terapias variante-agnósticas em desenvolvimento: terapia gênica (vetores AAV, mRNA em aerossol), oligonucleotídeos antisense, edição gênica — voltadas sobretudo a quem tem mutações classe I



Conclusão

- Cada medicamento tem um mecanismo, um alvo genético e uma posologia próprios
- A terapia tríplice funciona melhor porque ataca defeitos diferentes do F508del ao mesmo tempo
- Segurança exige monitorização ativa e protocolo
- Acesso equitativo, no Brasil e globalmente, segue sendo o maior desafio ainda não resolvido dessa terapia.



Obrigado