Nota Técnica 102296

Data de conclusão: 25/10/2022 19:24:31

Paciente

Idade: 23 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Formigueiro/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 102296

CID: E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares

Diagnóstico: Fibrose cística com manifestações pulmonares, Fibrose cística com manifestações intestinais

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Via de administração: VO

Posologia: Elexacaftor 100mg + Tezacaftor 50mg + Ivacaftor 75mg, 2 cp pela manhã + 1 cp a noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IVACAFTOR + TEZACAFTOR

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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ivacaftor é um potenciador da CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), age melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que tornaria as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença. Já o tezacaftor e o elexacaftor são corretores, que melhoram a estabilidade da CFTR, resultando em maior processamento e tráfego de proteínas maduras para a superfície celular, corrigindo as anormalidades resultantes das mutações do gene F508del (13).
Foram encontrados três ensaios clínicos de fase 3 que avaliaram o uso da terapia tripla (ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor) no tratamento da FC, em especial, naqueles pacientes com 12 anos ou mais que apresentam mutação no gene F508del e manifestações pulmonares, com volume expiratório no primeiro segundo (VEF1) entre 40 e 90% do previsto, sendo o último uma extensão dos dois primeiros, ainda em andamento, mas com resultados de uma análise interina publicados (14,15,16). Todos eles foram financiados pelo laboratório farmacêutico que comercializa a tecnologia em análise.
Os dois estudos supracitados que já tiveram seus resultados finais publicados (13,14), e um terceiro estudo de fase 2 (17) foram avaliados em revisão sistemática com metanálise que será descrita a seguir, realizada pelo grupo Cochrane, que classificou como evidência de qualidade moderada aquela que avalia a mudança na qualidade de vida e nos escores respiratórios dos pacientes comparando o uso da terapia tripla com placebo e terapia dupla (tezacaftor associado à ivacaftor) (18). A mudança na qualidade de vida foi avaliada pelo Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised (CFQ-R), cujo escore varia entre 0 e 100, sendo considerada como clinicamente significante diferenças a partir de 4 pontos. Quanto mais próximo a 100 melhor a qualidade de vida do entrevistado. Quando comparado este escore ao início do tratamento e 24 semanas após, considerando a terapia tripla versus placebo, encontrou-se uma diferença média de 20,2 pontos (IC95% 16,2 a 24,2) e, quando considerada terapia tripla versus terapia dupla, às 4 semanas após o início do tratamento, a diferença média observada foi de 17,4 pontos (IC95% 11,9 a 22,9). Ao avaliar-se a diferença média absoluta no VEF1, observou-se variação de 14,3% em relação ao previsto (IC95% 12,7 a 15,8) em comparação com o placebo às 24 semanas e de 10,0% do previsto (IC95% 7,5 a 12,5) quando comparado com a terapia dupla às 4 semanas. Quanto ao impacto do uso da terapia tripla na taxa anual de exacerbações agudas, desfecho secundário investigado por apenas um dos estudos (14), observou-se queda substancial destes eventos às 24 semanas de tratamento, quando observou-se HR 0,37 (IC95% 0,25 a 0,55; P<0,001) ao comparar com o grupo que recebeu placebo. Aos 170 dias de seguimento, pouco mais de 15% dos participantes tratados com a terapia tripla tinham experimentado alguma exacerbação, enquanto aproximadamente 35% daqueles em uso de placebo já haviam tido algum evento. Se consideradas apenas as exacerbações que levaram os pacientes à internação hospitalar, no mesmo período, temos uma razão de riscos de 0,29 (IC95% 0,14 a 0,61) e, para exacerbações que levaram à hospitalização e ao uso de antibioticoterapia intravenosa esta razão foi estimada em 0,22 (IC95% 0,11 a 0,43). Contudo, é importante notar que a taxa absoluta de exacerbações por paciente/ano foi de 0,98 no grupo placebo e 0,37 no grupo tratado. Os autores relatam pouca ou nenhuma diferença no número ou gravidade dos eventos adversos quando comparada a

terapia tripla com placebo e terapia dupla (evidência de qualidade moderada). Os eventos adversos mais comuns foram exacerbação cutânea, exacerbação pulmonar infecciosa e tosse (18).

Além dos ensaios clínicos supracitados, um conjunto de outros estudos ditos observacionais foram publicados. Um desses estudos, publicado por Burgel e colaboradores em 2021 (19), avaliou especificamente o uso da terapia tripla em pacientes com doença avançada: o estudo acompanhou 245 pacientes com VEF1 < 40% (intervalo interquartil 24 a 34), e observou um aumento absoluto médio no VEF1 de 15,1% (IC95% 13,8 a 16,4; P<0,0001). Além disso, também foi observada redução no número de pacientes que necessitaram de oxigênio a longo prazo, de ventilação não invasiva e de alimentação por sonda enteral em 50%, 30% e 50%, respectivamente (P<0,01). Ainda, os autores afirmam que o uso da terapia reduziu a necessidade de transplante pulmonar, pois embora 16 pacientes estivessem na lista de espera para transplante e 37 estivessem em avaliação para transplante no início do tratamento, ao final do seguimento do estudo apenas cinco pacientes ainda estavam aguardando o transplante. Cabe destacar que, por não serem estudos controlados, ou seja, não incluírem um grupo comparador (grupo de pacientes com as mesmas características clínicas do grupo tratado, porém submetidos ao uso de placebo ou outra tecnologia), estudos observacionais são limitados na determinação de causalidade, e não é possível atribuir os resultados alcançados exclusivamente e diretamente aos fármacos em estudo. Kurk e colaboradores, em carta comentando os resultados deste estudo (20), afirmaram que é preciso cautela nas expectativas em relação à terapia, e os dados dos ECRs demonstravam que nem todos os pacientes teriam resultados tão marcantes quanto os descritos na coorte apresentada; seria, portanto, fundamental que se continuasse a oferecer aos pacientes acesso precoce a discussões sobre transplante pulmonar e sobre cuidados paliativos.

Quanto aos efeitos adversos da terapia, destacamos revisão sistemática que incluiu 68 estudos observacionais e objetivou a análise dos desfechos de segurança no uso da terapia dupla e tripla de potenciadores e corretores da CFTR (21). Destes, apenas 4 faziam referência à terapia tripla, especificamente. Dentre os eventos adversos relacionados à esta terapia foram destacados cólica biliar, com ocorrência associada à comorbidade biliar diagnosticada antes do início do tratamento, dor testicular e complicações de saúde mental. Contudo, os dados são limitados e fazem referência apenas a relatos de casos e séries de casos.

Inexistem avaliações econômicas sobre os fármacos pleiteados no cenário nacional. Em novembro de 2020 foi publicado relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) em que se avaliou a associação em dose fixa de lumacaftor + ivacaftor como tratamento de pacientes com fibrose cística e idade igual ou superior a seis anos que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR. O parecer foi desfavorável à incorporação da tecnologia, justificado pelas incertezas quanto à manutenção do efeito observado a longo prazo e à elevada razão de custo efetividade incremental (RCEI), estimada em R$ 2,2 milhões por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho, além de impacto orçamentário incremental (IO) acumulado em 5 anos calculado em R$ 1,6 bilhões (11).

Em dezembro de 2020 foi publicado outro relatório, considerando uso de ivacaftor isoladamente para pacientes acima de 6 anos que apresentassem mutações diversas do gene CFTR (12). Nesse relatório foi descrito RCEI estimada em R$ 1.985.335,29 por QALY ganho e, de acordo com a curva de aceitabilidade, ivacaftor teria 50% de probabilidade de ser considerado custo-efetivo apenas com limiares de disposição a pagar acima de R$ 2 milhões por QALY ganho. O impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi estimado em cerca de R$ 280 milhões. Em parecer preliminar, os membros da Conitec recomendaram por unanimidade a não incorporação da tecnologia, citando incerteza do benefício a longo prazo e principalmente

questões de custo e custo-efetividade. No entanto, após consulta pública, os membros deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação do fármaco, com determinação de reavaliação após três anos de disponibilização pelo SUS. O relatório cita que a maioria dos membros presentes considerou que as evidências apresentadas mostraram um benefício de eficácia do medicamento em desfechos importantes na doença, e também que consideraram a gravidade e evolução da doença; as incertezas sobre resultado a longo prazo exigiriam a reavaliação em três anos.

O National Institute for Health and Care Excellence ou NICE, do sistema de saúde inglês, suspendeu a avaliação de efetividade e custo-efetividade do medicamento pleiteado para o tratamento da fibrose cística a partir de acordo firmado com o laboratório fabricante no ano de 2020, com duração prevista de 4 anos. Neste acordo as terapias são disponibilizadas aos pacientes enquanto o sistema de saúde inglês e o fabricante se comprometem a coletar dados dos usuários desta tecnologia para colaborar na análise de sua eficácia, efetividade e segurança. Apenas após este processo de coleta de dados é que o órgão poderá tecer recomendações quanto à recomendação definitiva da tecnologia (22). Citamos que avaliação prévia do mesmo órgão, considerando a terapia dupla (lumacaftor–ivacaftor), estimou RCEI entre 200 e 300 mil libras esterlinas por QALY ganho quando comparado com terapia padrão, naquele momento gerando uma recomendação de não incorporação (23).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH, órgão de avaliação de tecnologias do sistema público canadense, também realizou avaliação da terapia pleiteada. Como conclusões principais, o comitê avaliador informou que: 1) a terapia foi associada a melhorias significativas na função pulmonar, estado nutricional, qualidade de vida e uma taxa reduzida de exacerbações pulmonares para pacientes com pelo menos 1 mutação F508del no gene CFTR; 2) que o uso seria recomendado para pacientes com doença pulmonar avançada (ou seja, VEF1 <40%) para os quais há uma necessidade significativa de opções de tratamento, e que o uso não seria recomendado em pacientes com função pulmonar normal (VEF1> 90%) devido a evidências insuficientes e de baixa qualidade que não mostraram benefício do tratamento; e finalmente que 3) o preço da terapia que foi submetido ao CADTH precisa ser reduzido em pelo menos 90% para que o tratamento seja considerado custo-efetivo para o sistema, ou seja, para que esteja dentro do limiar de US$ 50.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho (24).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora na qualidade de vida, redução na incidência de exacerbações, e melhora do parâmetro espirométrico VEF1, em pacientes com diagnóstico de fibrose cística com mutação no gene F508del.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: IVACAFTOR + TEZACAFTOR

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A fibrose cística representa uma condição rara, de importante morbimortalidade com tratamento baseado no manejo dos sintomas. Embora atualmente nenhuma terapêutica seja considerada curativa, os fármacos com potencial modulador da CFTR representam um avanço no tratamento desta doença; as evidências disponíveis até o momento são promissoras e mostram importante controle das exacerbações agudas, além de melhora no parâmetro expiratório VEF1 e na qualidade de vida. Contudo, restam incertezas se o benefício observado

nestes estudos se mantém em longo prazo e, ainda, se representa aumento na sobrevida destes pacientes. Essa incerteza nos desfechos duros de longo prazo embasou decisão da agência britânica de avaliação de tecnologias (NICE), que acordou com fabricantes uma estratégia de acompanhamento dos pacientes em uso da terapia para, apenas após 4 anos de acompanhamento, decidir pela sua incorporação, ou não, ao rol de medicamentos recomendados.
Adicionalmente, e principal razão para o presente parecer desfavorável, cabem considerações de custo-efetividade. O custo de um ano de tratamento está estimado em, aproximadamente, 1,2 milhão de reais; embora não existam avaliações econômicas da terapia tripla específicas para o cenário brasileiro, é bastante razoável supor que a razão de custo-efetividade incremental da tecnologia extrapola em muito um limiar de disposição a pagar adequado para a realidade brasileira, mesmo que considerado o limite superior sugerido pela OMS (de 3 vezes o PIB per capita por ano de vida ganho ajustado à qualidade de vida) ou considerando ajustes propostos na literatura para aumento do valor de disposição a pagar em cenários de doenças raras (25,26,27). Embasam essa afirmação tanto as análises econômicas nacionais prévias de terapias com fármacos que atuam como moduladores da CFTR, como a recém publicada avaliação da agência canadense, que estimou ser necessário redução de cerca de 90% do preço da terapia para que a mesma atingisse um perfil favorável de custo-efetividade, como ainda as análises prévias realizadas pela agência de avaliação de tecnologias inglesa.
Assim, em vista do seu perfil desfavorável de custo-efetividade, e do importante impacto orçamentário (mesmo uma decisão isolada como a que se aprecia), é que se justifica o parecer desfavorável descrito nesta nota técnica, prezando pela destinação adequada de recursos públicos, sob pena de acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Brasil. Portaria No 199, de 30 de Janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário da União, 2014.
2. Katkin JP. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. Cyst Fibros. :37.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p. F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. J Cyst Fibros. 2008;7(1):15–22.
4. Filbrun AG, Lahiri T, Ren CL. Handbook of cystic fibrosis. Springer; 2016.
5. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. Ann Hum Genet. 2003;67(5):471–85.
6. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. Hum Mutat. 1997;10(2):135–54.
7. Vendrusculo, Fernanda Maria, Donadio, Márcio Vinícius Fagundes and Pinto, Leonardo AraújoCystic fibrosis in Brazil: achievements in survival. Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]. 2021, v. 47, n. 02. Available from: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210140>. Epub 30 Apr 2021. ISSN 1806-3756. https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210140.
8. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr. 1998;132(4):589–95.
9. CONITEC. Alertas de monitoramento de horizonte tecnológico em saúde: Ivacaftor (Kalydeco®) para fibrose cística. 2017. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Radar/Alerta4_Ivacaftor_Junho2017.pdf
10. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística (Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática). 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf
11. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homozigótica para a mutação F508del. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf
12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G55ID, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_Lumacaftor_Ivacaftor_para_Fibrose_Cistica_579.pdf
13. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. J Pediatr Pharmacol Ther. 2020;25(3):192-197.
14. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.
15. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948.
16. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines CL. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Feb 1;203(3):381-385.
17. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-TezacaBor-IvacaBor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. New England Journal of Medicine 2018;379(17):1612-20.
18. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 12. Art. No.: CD010966.
19. Burgel, Pierre-Régis et al. “Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease.” American journal of respiratory and critical care medicine vol. 204,1 (2021): 64-73. doi:10.1164/rccm.202011-4153OC
20. Kuek, Stephanie L et al. “Optimism with Caution: Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Advanced Pulmonary Disease.” American journal of respiratory and critical care medicine vol. 204,3 (2021): 371-372. doi:10.1164/rccm.202103-0682LE
21. Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment

of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. J Clin Med. 2020 Dec 23;10(1):23. doi: 10.3390/jcm10010023. PMID: 33374882; PMCID: PMC7795777.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1661] In development [GID-TA10566]. Outubro de 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10277
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation [TA398]. Julho de 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta398/chapter/3-Evidence#cost-effectiveness.
24. CADTH Reimbursement Recommendation. Elexacaftor-TezacaftorIvacaftor and Ivacaftor (Trikafta), Treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 12 years and older who have at least 1 F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. Available at https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0673%20Trikafta%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Revised.pdf
25. Berdud, M., Drummond, M. & Towse, A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. Cost Eff Resour Alloc 18, 31 (2020). https://doi.org/10.1186/s12962-020-00223-x.
26. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care. 2007 Winter;23(1):36-42. doi: 10.1017/S0266462307051550. PMID: 17234015.
27. House of Commons Library Debate Pack Number CDP-2019-0022, 12 March 2019. NICE appraisals of rare diseases.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, hoje com 22 anos de idade, apresenta laudo médico atestando diagnóstico de fibrose cística, estabelecido aos 9 anos, quando apresentou quadro de sintomas respiratórios e infecções de repetição. À época, também foram realizados testes de suor e pesquisa genética, que demonstrou mutação heterozigota no gene F508del, em um alelo. Ainda conforme o laudo, têm manifestações pulmonares e gastrointestinais, incluindo insuficiência pancreática exócrina. Não são descritos detalhes clínicos, como tipo, frequência e gravidade dos sintomas, bem como não restam anexados resultados de espirometria, outros exames laboratoriais e de imagem, tratamentos em uso ou anteriormente utilizados, necessidade de internação ou de uso de antibioticoterapia que permitam inferir quanto à gravidade do caso. Resta atestado que a parte autora mantém acompanhamento em serviço especializado e que teve indicação de uso de terapia tripla com elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, tecnologia pleiteada em processo.
A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara (1), embora seja a doença genética autossômica dominante mais frequente entre caucasianos (2). No Brasil, estimou-se a incidência de 1 caso a cada 7.576 nascidos vivos (3). A doença é causada por mutação do gene que codifica a proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR, do inglês, cystic fibrosis transmembrane regulator) (4). Até o momento, mais de mil mutações genéticas responsáveis por alterações no funcionamento da CFTR foram descritas. Dessa forma, as mutações são muito raras: menos de 20 mutações apresentam frequência maior de 1% do total de pacientes acometidos por FC (5). A mutação F508del é a mais comum

entre caucasianos e aparece em dois terços dos pacientes diagnosticados com FC (6). Defeitos nessa proteína acarretam em uma doença multissistêmica com, mais frequentemente, acometimento gastrointestinal e pulmonar.

Quando a FC foi inicialmente descrita, em meados de 1930, os pacientes raramente sobreviviam à primeira infância. Atualmente, a mediana de sobrevida é de cerca de 44 anos, no Brasil (7). A morbimortalidade deve-se predominantemente ao acometimento pulmonar progressivo, em que se tem infecções bacterianas de repetição associadas a inflamação com remodelamento brônquico, acarretando doença pulmonar obstrutiva crônica e irreversível (8).

As opções terapêuticas disponíveis buscam aliviar sintomas, reduzir complicações ou diminuir a taxa de progressão da doença, como é o caso das novas tecnologias, a exemplo desta pleiteada pela parte (9,10). Para o manejo das complicações pulmonares da fibrose cística, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística (Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática) propõe alívio da obstrução de vias aéreas por meio de fisioterapia, medicamentos fluidificantes e broncodilatadores, tratamento de infecções, supressão de inflamação e, por vezes, transplante pulmonar. Destaca-se o uso de alfadornase a fim de melhorar ou manter a função pulmonar e diminuir o risco de exacerbações respiratórias e de tobramicina diante da presença de Pseudomonas aeruginosa em culturas de secreção respiratória (10). Há ainda os moduladores do gene CFTR, utilizados para pacientes com mutações genéticas específicas: o ivacaftor age melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que tornaria as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença. Já o tezacaftor e o elexacaftor são corretores, que melhoram a estabilidade da CFTR, resultando em maior processamento e tráfego de proteínas maduras para a superfície celular, corrigindo as anormalidades resultantes das mutações do gene F508del (11). O ivacaftor foi incorporado na rede pública para pacientes com as mutações G55ID, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (10).