

# Nota Técnica 159514

Data de conclusão: 25/08/2023 16:56:14

## Paciente

---

**Idade:** 9 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Carlos Barbosa/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

## Tecnologia 159514

---

**CID:** E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares

**Diagnóstico:** Fibrose cística

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico e exames complementares (exame molecular, provas de função pulmonar, exames radiológicos e exames laboratoriais), documentos do prontuário médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Não

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** ELEXACAFITOR + IVACAFITOR + TEZACAFITOR

**Via de administração:** via oral

**Posologia:** Elexacaftor 50 mg + tezacaftor 25 mg + ivacaftor 37,5 mg e ivacaftor 75 mg uso contínuo

**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:** ELEXACAFTOR + 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:** ELEXACAFTOR + 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:** ELEXACAFTOR + 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:** ELEXACAFITOR + IVACAFITOR + TEZACAFITOR

**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 (12).

Foram encontrados 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 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 (13,14,15,16). Todos eles foram financiados pelo laboratório farmacêutico que comercializa a tecnologia em análise.

Além disso, há uma 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) (17). A mudança na qualidade de vida foi avaliada pelo Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised (CFQR), cujo escore varia entre 0 e 100, sendo considerada como clinicamente significativa 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 (variando entre 16,2 e 24,2 considerando intervalo de confiança de 95% - IC95%) 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.

Cabe instar que a análise dos parâmetros ventilatórios, sem que seja considerada a condição clínica da paciente, pode não ser suficiente para a avaliação da progressão ou perda da função pulmonar, uma vez que alterações de VEF1 para um mesmo indivíduo podem ser consideradas normais se tiverem amplitude de até 12%, quando considerado curto prazo (semanas), ou até 15% se considerado cenário de longo prazo (meses ou ano) (18).

Quanto ao impacto do uso da terapia tripla na taxa anual de exacerbações agudas, desfecho secundário investigado por apenas um dos estudos (13), observou-se queda substancial destes eventos às 24 semanas de tratamento, quando estimou-se uma razão de riscos (do inglês hazard ratio, ou HR) de 0,37 (IC95% 0,25 a 0,55;  $P < 0,001$ ) ao comparar com o grupo que recebeu placebo; em outras palavras, o risco de exacerbações agudas no grupo que recebeu o tratamento foi 63% inferior ao risco destes mesmo eventos na população que recebeu placebo (admitindo uma variação entre 45 e 75%). 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, o HR foi estimado em 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 (17).

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.

Na sua recente avaliação, a CONITEC apresenta, enquanto considerações finais: “As evidências de eficácia são baseadas em revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que apresentam baixo risco de viés, que geram forte confiança que o verdadeiro efeito esteja próximo do que foi estimado, para os desfechos intermediários, e, que foram usados para extrapolar os benefícios de desfechos duros. Estudos de mundo real suportam os resultados observados nos ensaios clínicos e apontam para a segurança aceitável, mesmo com os diversos efeitos adversos apresentados. No entanto, atenção é necessária, pois as projeções com estimativas de aumento das curvas de sobrevida são baseados em desfechos intermediários o que aumenta o grau de incerteza nesses resultados quando projetados por longo prazo, como em análises econômicas com horizonte temporal de toda a vida (Lifetime).” (11).

Em consulta à tabela CMED, em junho de 2023, e com os dados da prescrição juntada ao

processo, foi elaborada a tabela acima estimando os custos de um ano de uso.

No seu relatório, a CONITEC descreveu que o demandante (indústria farmacêutica que produz o medicamento) apresentou um modelo de custo-efetividade, que resultou em uma sobrevida mediana incremental estimada de 6,04 anos considerando o horizonte temporal de toda a vida. A análise também forneceu anos de vida ajustados por qualidade (QALY) incrementais de 7,1, resultando em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 912.013 por ano de vida ganho e de R\$ 771.132 por QALY. Devido à condição crônica e ao longo benefício de sobrevida, o demandante propôs uma análise de cenário de com taxas de desconto de 5,0% para custo e 1,5% para desfechos de saúde, resultando em uma RCEI de R\$ 293.551 por ano de vida ganho e de R\$ 319.423 por QALY. No entanto, estes pressupostos utilizados, no ajuste de desconto, não estão de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, além disso, a análise de sensibilidade demonstrou que as taxas de desconto são os parâmetros do modelo que mais podem impactar nos resultados do estudo, por tanto, recomenda-se não considerar a análise de cenários proposta pelo demandante. O impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerou a população com FC com > 6 anos projetados a partir dos dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) de 2019 e considerou que 920 pacientes seriam elegíveis para o uso de ELX/TEZ/IVA no primeiro ano, totalizando 1224 pacientes ao final de 5 anos. O estudo estimou um impacto orçamentário incremental variando de R\$ 354-431 milhões por ano e de 1,99 bilhões em 5 anos, em relação ao cenário de referência com o tratamento padrão ou ivacaftor, sob o pressuposto de um compartilhamento de mercado de 54% até 74% em 5 anos, sobre a prevalência da população alvo no Brasil (11).

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).

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 (23).

**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.

## **Conclusão**

---

**Tecnologia:** ELEXACAFITOR + IVACAFITOR + TEZACAFITOR

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A fibrose cística representa uma condição rara, caracterizada pelo acometimento pulmonar progressivo e, para a qual, não há cura. Desta forma, o objetivo terapêutico passa a ser o alívio sintomático, a redução das complicações e, ainda, a diminuição da taxa de progressão da doença; este último sendo o que se pretende com o uso da tecnologia pleiteada. Embora atualmente nenhuma terapêutica seja considerada curativa, os fármacos com potencial modulador e corretor da CFTR representam um avanço no tratamento desta doença; as evidências disponíveis até o momento são promissoras e mostram benefício no 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, 1,3 milhão de reais. Esta preocupação está explícita no relatório da CONITEC, que reconhece os benefícios da tecnologia pleiteada, porém considera que a alta razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário não são compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS e que, pelo custo de oportunidade, não é possível viabilizar o acesso a esse tratamento de forma sustentável.

Assim, em vista da incerteza quanto à sustentabilidade dos benefícios apontados pelos estudos, bem como do 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 Araújo Cystic 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](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). 2022. 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](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. 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. Março de 2023. Disponível em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230524\\_relatorio\\_tecnico\\_medicamento\\_elexacaftor\\_tezacaftor\\_ivacaftor\\_cp18.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230524_relatorio_tecnico_medicamento_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor_cp18.pdf)
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *New England Journal of Medicine* 2018;379(17):1612-20.
17. 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.
18. Stanojevic S, Ratjen F. Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016 Jul;15(4):416-23. doi: 10.1016/j.jcf.2016.05.014. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27316663.
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. 21. 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. CADTH Reimbursement Recommendation. Elexacaftor-Tezacaftor/Ivacaftor 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

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico informando estar em tratamento no Centro Multidisciplinar de Tratamento de Fibrose Cística da PUCRS. Tem diagnóstico de fibrose cística confirmado pelo teste do suor desde 2014 (medida de cloro no suor de 111, referencia <30). Tem também confirmação genética com 2 mutações patogênicas, sendo uma F508del. Vem realizando o tratamento padrão com enzimas pancreáticas, vitaminas lipossolúveis, mucolítico (alfadornase) em nebulização, fisioterapia respiratória e azitromicina oral. Apesar de todo tratamento, com boa adesão, alguns marcadores de evolução vinham indicando progressão da doença como dificuldade de ganho de peso. Estão anexados no processo exames complementares que corroboram estes achados: exame molecular, provas de função pulmonar, exames radiológicos e exames laboratoriais. Neste contexto 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), publicado pelo Ministério da Saúde, 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, também recomendado pelo PCDT ministerial, age melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que tornaria as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença. Cabe destacar que o ivacaftor encontra-se incorporado ao sistema público de saúde para o tratamento de pacientes com as mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R (10). Já o tezacaftor e o elexacaftor, ainda não incorporados ao sistema público, 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).