Nota Técnica 25804

Data de conclusão: 28/01/2021 11:12:08

Paciente

Idade: 26 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Leopoldo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 25804

CID: E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares

Diagnóstico: E84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares e E84.8 Fibrose cística com outras manifestações.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Prontuário médico de atendimentos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IVACAFTOR

Via de administração: ORAL

Posologia: Ivacaftor comprimidos 150mg. Tomar 1 comprimido de 12/12h com as refeições (alimentos contendo gordura). Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, não dividia e não dissolva os comprimidos. Uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não informado

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

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o manejo medicamentoso de fibrose cística, o SUS oferece alfadornase 2,5 mg (manifestações pulmonares e outras) e pancreatina 10.000UI e 25000UI (manifestações intestinais).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IVACAFTOR

Laboratório: VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.

Marca Comercial: Kalydeco®

Apresentação: IVACAFTOR 150 MG COM REV CT BL AL PLAS ACLAR/PVC TRANS X 56

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 70.117,23

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IVACAFTOR

Dose Diária Recomendada: 300mg/dia (2cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IVACAFTOR

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O Ivacaftor (VX-770) é um modulador da CFTR , ou seja, melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que tornaria as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença. É o primeiro medicamento com esse mecanismo de ação a angariar registro de comercialização (11).
Revisão sistemática, publicada pelo grupo Cochrane, avaliou ensaios clínicos randomizados (ECR), controlados por placebo, envolvendo potencializadores da CFTR (12,13). A maioria dos estudos foi feita com pacientes portadores da mutação F508del, diferentemente do caso em tela. Dos 13 estudos inicialmente incluídos, 7 avaliaram o uso de potencializadores em monoterapia (totalizando 317 pacientes) versus placebo. Nenhum dos estudos relatou mortes ou melhorias clinicamente relevantes em qualidade de vida com o uso do fármaco. Além disso, não havia evidências suficientes para determinar a efeito de qualquer um dos potencializadores da CFTR examinados nos resultados da função pulmonar. Também não houve diferença demonstrada nos efeitos adversos leves, moderados ou graves; no entanto, foi difícil avaliar a relevância clínica desses eventos com a variedade de eventos e o pequeno número de participantes. Os autores concluíram que não há evidências suficientes de que a monoterapia com corretores tenha efeitos clinicamente importantes em pessoas com FC que têm duas cópias da mutação F508del.
Nessa linha, em relatório sobre novas tecnologias divulgado em 2017, que buscou avaliar tecnologias ainda emergentes sem oferecer parecer ou recomendação, a CONITEC citou quatro ECR, duplo-cego, de fase 3 - STRIVE, ENVISION, KONNECTION, KONDUCT - comparando ivacaftor com placebo. Nenhum dos ECR avaliou as mutações presentes no caso em tela. Destacou-se em relatório que tais estudos possuem importantes limitações (9). Primeiro, os desfechos primários avaliados são substitutivos, como alteração de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), de forma que não se relacionam necessariamente a benefícios clínicos, como redução de mortalidade e de exacerbações pulmonares ou aumento de qualidade de vida global. Segundo, não se trata de uma medicação inócua: efeitos adversos foram descritos, como cefaleia, dor abdominal e orofaríngea, infecção do trato respiratório superior, diarreia, erupções cutâneas, náuseas e tonturas. Por fim, todos os estudos foram patrocinados pela empresa fabricante do ivacaftor.
Em julho de 2020, a CONITEC divulgou relatório de recomendação com parecer desfavorável à incorporação da tecnologia no sistema público de saúde (11). Na revisão sistemática, foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados (STRIVE e ENVISION), controlados por placebo, duplo-cegos, com acompanhamento por até 48 semanas. Os participantes eram pacientes com, pelo menos, um alelo com a mutação G551D e 40% ou mais de VEF1 (ou seja, função respiratória leve ou moderada). Apenas o estudo STRIVE incluiu adultos (14). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo acerca da eficácia do ivacaftor em pacientes (maiores de 12 anos de idade) com diagnóstico de FC. Os participantes foram randomizados em dois grupos: ivacaftor 150 mg a cada 12 horas (n=84) ou placebo (n=83). Depois de 48 semanas, ivacaftor reduziu aproximadamente 55% a probabilidade de

exacerbação pulmonar quando comparado a placebo (razão de riscos 0,43 IC95% 0,21-0,68; P<0,001). Em acréscimo, os participantes em uso de ivacaftor apresentaram pontuação superior em uma escala específica para avaliar sintomas respiratórios em pacientes com FC (diferença de 8,6 pontos em escala de 100 pontos; P <0,001). A incidência de eventos adversos foi similar entre pacientes em uso de ivacaftor e de placebo. Desconhece-se se tais achados estatisticamente significativos apresentam impactos clinicamente relevantes.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: IVACAFTOR

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Divulgado em julho de 2020, relatório parcial da CONITEC posiciona-se de forma desfavorável à incorporação do ivacaftor ao SUS a pacientes que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R (11). Justifica-se pelo custo elevado do medicamento, acarretando razão de custo-efetividade superior à disposição de pagamento de sistemas de saúde públicos, como o SUS. Direcionada a países de baixa renda, a Commission on Macroeconomics and Health sugere o valor de até três vezes o PIB per capita para cada ano de vida ajustado por incapacidade como custo-efetivo (18). Mesmo no contexto de países de alta renda, órgãos responsáveis pela avaliação para incorporação de novas tecnologias em saúde concluíram que o Ivacaftor não é custo-efetivo.
Também se pondera acerca da qualidade da evidência disponível. Primeiramente, os estudos envolvem predominantemente uma população específica de pacientes portadores de mutações no gene G551D, dificultando generalizações. Soma-se a isso o curto tempo de acompanhamento dos pacientes (48 semanas) e o uso de desfechos substitutivos, como VEF1 - ou seja, desfechos que não necessariamente impactam em sobrevida global.

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 Of 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. Cystica Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry: Anual Report. [Internet]. 2017 [citado 1o de março de 2020]. Disponível em: https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf
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. [Internet]. 2017 [citado 1o de março de 2020]. 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) [Internet]. 2017 [citado 1o de março de 2020]. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-da-Fibrose-CisticaManifestacoes-Pulmonares-e-Insuficiencia-Pancreatica-05-09-2017.pdf
11. 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 [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Ivacaftor_FibroseCistica_CP38_2020.pdf
12. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(8).
13. Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1).
14. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011;365(18):1663–72.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final CDEC Recommendation: Ivacaftor for Cystic Fibrosis with G551D Mutation [Internet]. 2013 [citado 4 de março de 2020]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Kalydeco_March-25-13_e.pdf
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final CDEC Recommendation: Ivacaftor for Cystic Fibrosis with G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, or G970R mutation [Internet]. 2014 [citado 4 de março de 2020]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0379_Kalydeco_Dec-23-14.pdf
17. Scottish Medicines Consortium (SMC). Ivacaftor 50mg and 75mg granules in sachet (Kalydeco ®) [Internet]. 2016 [citado 4 de março de 2020]. Report No.: SMC No. 1134/16). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1879/ivacaftor_granules__kalydeco__final_april_2016_for_website.pdf
18. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. J Bras Econ Saúde. 2016;8(1):58–60.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela possui diagnóstico de Fibrose Cística (FC) desde os nove anos de idade. Possui mutação R334W e 3272-26A-G em dois alelos homozigoto.

Conforme laudo médico, apresenta manifestações pulmonares e extrapulmonares (rinossinusais e pancreática exócrina). Ademais, exibe história de bronquiectasias difusas, rinossinusite crônica e infecção respiratória crônica por Staphylococcus aureus. Atualmente, está em tratamento assíduo com os medicamentos dornase alfa, pancreatolipase, beclometasona, complexo vitaininico ADEK e nebulizações com salina hipertoônica. A despeito do tratamento pleno houve progressão da doença pulmonar de maneira importante nos últimos quatro anos com perda funcional progressiva (volume expiratório forçado no primeiro segundo ou VEF1 de 46% do previsto para sexo, idade e altura) e maior número de exacerbações infecciosas.

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 conductance 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 a primeira infância. Atualmente, nos Estados Unidos, mais da metade dos pacientes ultrapassa os 40 anos de idade e a mediana de sobrevida é de cerca de 46 anos (7). A morbimortalidade deve-se predominantemente ao acometimento pulmonar, em que se tem infecções bacterianas de repetição associadas a inflamação com remodelamento brônquico, acarretando doença pulmonar obstrutiva crônica e irreversível (8).

Não existe cura para FC de forma que as opções terapêuticas buscam aliviar sintomas e reduzir complicações (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).