

Nota Técnica 26653

Data de conclusão: 09/02/2021 09:18:23

Paciente

Idade: 40 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 26653

CID: E84.8 - Fibrose cística com outras manifestações

Diagnóstico: Fibrose cística com outras manifestações.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico, prontuários de alta e resultados de exames laboratoriais, de imagem e espirometria.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Tezacaftor + Ivacaftor

Via de administração: ORAL

Posologia: Tezacaftor + ivacaftor. Tomar o comprimido com 100 mg de tezacaftor + 150 mg de ivacaftor pela manhã e o comprimido com 150 mg de ivacaftor à noite.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: Tezacaftor + Ivacaftor

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Terapias sintomáticas para fornecer suporte nutricional, melhorar o clearance das vias aéreas e tratar manifestações clínicas da doença, como infecções pulmonares (10).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Tezacaftor + Ivacaftor

Laboratório: VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.

Marca Comercial: Symdeko®

Apresentação: Tezacaftor + Ivacaftor (100 + 150) MG COM REV + 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/ACLAR TRANS X 28+28

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 66.920,32

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Tezacaftor + Ivacaftor

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

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: Tezacaftor + Ivacaftor

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O Ivacaftor (VX-770) 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 trata-se de um corretor, que melhora a estabilidade da CFTR, resultando em maior processamento e tráfego de proteínas maduras para a superfície celular, corrigindo as anormalidades resultantes das mutações de classe II, como a DF508 em homozigose, apresentada pelo caso em tela (11).

Destacamos dois ensaios clínicos de fase III que avaliaram a eficácia e segurança da terapia pleiteada. O primeiro, chamado EVOLVE, trata-se de estudo com duração de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Um total de 504 pacientes com 12 anos ou mais (média 26,3 anos), com diagnóstico de FC e que eram homozigotos para a mutação DF508 no gene CFTR, foi randomizado (248 no grupo tratamento, que recebeu tezacaftor + ivacaftor, e 256 no grupo placebo). Os indivíduos apresentavam VEF1 médio de 60%, variando entre 27,8% e 96,2% no recrutamento. Ao término do seguimento a alteração absoluta média do VEF1, desfecho primário, foi de 4 pontos percentuais (IC95% 3,1 a 4,8; $P < 0,0001$), com melhora observada a partir do 15º dia, mantida durante todo o período de tratamento. Como desfecho secundário avaliou-se a taxa de exacerbações pulmonares anuais, cuja razão foi de 0,65 (IC95% 0,48 a 0,88; $P = 0,0054$). Também avaliou-se a Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ R (uma medida dos sintomas respiratórios em pacientes com FC, que varia de 0 a 100 e inclui tosse, produção de escarro e dificuldade em respirar). A diferença média entre os pontos no recrutamento e ao final do seguimento foi de 5,1 pontos (IC95% 3,2 a 7,0), sem diferença na análise de subgrupos. A porcentagem de indivíduos com, pelo menos, um aumento de quatro pontos (apontada pelo estudo como diferença mínima clinicamente importante), foi expressa como razão de probabilidades, considerando o grupo tratamento versus placebo, sendo a probabilidade de aumento de pelo menos 4 pontos no grupo tratamento igual a 2,2 vezes a probabilidade do grupo placebo (IC95% 1,47 a 3,2). Cabe destacar que este último desfecho não foi testado para significância estatística (12).

O segundo estudo, também randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, chamado EXPAND, incluiu indivíduos com diagnóstico de FC e homozigose para DF508 que apresentavam uma segunda mutação associada com atividade residual de CFTR, esta última ausente no caso em tela. O EXPAND foi realizado em duas fases, cada uma com 8 semanas, em que os participantes foram cruzados, ou seja, aqueles que receberam tratamento passaram a receber placebo e vice-versa. O cruzamento foi precedido por um período de 8 semanas em que os participantes não receberam nenhum tratamento. Um total de 244 pacientes com 12 anos ou mais (média 34,8 anos) foram randomizados e receberam, tezacaftor + ivacaftor, ivacaftor em monoterapia ou placebo. O VEF1 médio foi de 62,3%, variando entre 34,6% e 93,5% no início do seguimento. Como desfecho primário avaliou-se a alteração média absoluta no VEF1 desde o início do estudo até a semana 8; quando considerada a diferença entre o grupo que recebeu a tecnologia pleiteada e o grupo que recebeu placebo, a diferença

observada foi de 6,8% (IC95% 5,7 a 7,8; P<0,0001). A melhora nos valores de VEF1 também foi percebida a partir do 15º dia de seguimento e mantida ao longo das 8 semanas de acompanhamento. A Pontuação do Domínio Respiratório do CFQ R foi desfecho secundário e expressa a diferença média entre os pontos no recrutamento e ao final do seguimento, estimada em 11,1 pontos (IC95% 8,7 a 13,6; P<0,001) quando comparado o grupo que recebeu a terapia associada versus placebo. Não foi observada diferença no CFQ R entre o grupo que recebeu terapia associada versus monoterapia (13).

Quanto à segurança, no estudo EVOLVE, 90% dos indivíduos que receberam a terapia associada apresentaram algum evento adverso, versus 95% daqueles que receberam placebo. Eventos de grau 3 ou 4 foram relatados em 8,8% e 11% e eventos adversos graves em 12% e 18% dos grupos tratamento e placebo, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns foram exacerbação pulmonar infecciosa (30% e 37%), tosse (26% e 33%), dor de cabeça (18% e 14%), nasofaringite (17% e 15%), aumento da produção de expectoração (14% e 16%), pirexia (11% e 12%), hemoptise (10% e 14%), dor orofaríngea (8,8% e 11%), e fadiga (6,4% e 12%) (12).

No estudo EXPAND, pelo menos um evento adverso foi relatado por 72% dos pacientes inicialmente atribuídos ao grupo que recebeu terapia associada e 78% daqueles do grupo do placebo. Eventos de graus 3 e 4 ocorreram em 2% e 6% e eventos adversos graves em 5% e 9% dos grupos terapia associada e placebo, respectivamente. Os eventos mais comumente relatados foram: exacerbação pulmonar infecciosa (13% e 19%), tosse (14% e 19%) e hemoptise (7% e 9%), dor de cabeça (12% e 8%). Quatro eventos adversos ocorreram com mais frequência no grupo que recebeu a terapia associada do que no grupo placebo: aumento na produção de expectoração, nasofaringite, diarreia e dor de cabeça (13).

Em uma revisão sistemática publicada pelo grupo Cochrane, que incluiu o estudo EVOLVE, além de outros ensaios que avaliaram o uso das terapias combinadas de moduladores da CFTR, como lumacaftor + ivacaftor, além de tezacaftor + ivacaftor, concluiu-se que o uso desta estratégia terapêutica confere benefício marginal, em termos de relevância clínica, que o perfil de segurança destas terapias ainda é inconclusivo e que são necessários acompanhamentos por maiores períodos para que se possa inferir sobre a sustentabilidade dos benefícios observados (14).

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

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

Conclusão

Tecnologia: Tezacaftor + Ivacaftor

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A fibrose cística representa uma condição rara, de importante morbimortalidade com tratamento baseado no manejo dos sintomas. Os fármacos com potencial modulador da CFTR representam um avanço no tratamento desta doença. Entretanto, as evidências disponíveis até o momento são inconclusivas e, apesar de serem promissoras, apontam para um benefício marginal, sustentado majoritariamente pela melhora de parâmetros espirométricos, que não necessariamente refletem em melhora clínica. Em outras palavras, não existe evidência de que o tratamento pleiteado modifique a história natural da doença. Além disso, há dúvidas se o benefício observado nestes estudos se mantém em longo prazo. Somase, à incerteza da eficácia, o custo elevado do medicamento. Juntos, resultam em uma razão

de custo-efetividade muito superior à disposição de pagamento de sistemas de saúde públicos, como o SUS. Mesmo no contexto de países de alta renda, órgãos responsáveis pela avaliação para incorporação de novas tecnologias em saúde na Europa e América do Norte, concluíram que a tecnologia pleiteada não é custo-efetiva.

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. Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry: Annual 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). Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homocigótica para a mutação F508del [Internet]. Novembro de 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_Lumacaftor_Ivacaftor_para_Fibrose_Cistica_579.pdf
 12. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *New England Journal of Medicine* 2017;377(21):2013-23.
 13. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(21):2024-35.
 14. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018.
 15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. Tezacaftor and ivacaftor

combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation [ID1303]. Novembro de 2020. [citado em dezembro de 2020] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10277>

16. Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. tezacaftor-ivacaftor (Symkevi®) is not recommended for use within NHSScotland. Agosto de 2019 [citado em dezembro de 2020] Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezacaftor-ivacaftor-symkevi-full-smc2183/>

17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). tezacaftor/ivacaftor [Internet]. Agosto de 2019 [citado em dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/tezacaftorivacaftor>

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 treze anos de idade, com variante Delta F508 em homozigose e ausência de mutações em G542X ou G551D. Conforme consta nos autos, apresenta progressão da doença em avaliações espirométricas com volume expiratório no primeiro segundo (VEF1) variando de 3,94 litros (94,8% do normal) em 2014 para 3,14 litros (76,6% do normal) em 2018. Atualmente, está em tratamento contínuo com terapias inalatórias, soluções hipertônicas, corticoesteróides, enzimas pancreáticas, antibióticos, fisioterapia e suplementação nutricional para o tratamento das manifestações respiratórias e gastrointestinais.

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, 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 [\(10\)](#).