

# Nota Técnica 57474

Data de conclusão: 07/12/2021 23:19:06

## Paciente

---

**Idade:** 43 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Porto Alegre/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 5ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 57474

---

**CID:** E84 - Fibrose cística

**Diagnóstico:** Fibrose cística

**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

**Via de administração:** VO

**Posologia:** 1 comprimido (150mg de Ivacaftor) de 12/12h diariamente por tempo indeterminado.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**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?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** IVACAFTOR

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 67.923,30

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** IVACAFTOR

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Evidências e resultados esperados

---

### Tecnologia: IVACAFTOR

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O Ivacaftor (VX-770) é um modulador da CFTR (a proteína defeituosa nos pacientes com FC), ou seja, possui mecanismo de ação diretamente relacionado à fisiopatologia da doença. É o primeiro medicamento com esse mecanismo de ação a angariar registro de comercialização (9).

O impacto do uso do Ivacaftor em monoterapia em pacientes portadores da mutação F508D, presente no caso em tela, foi avaliada por apenas um ECR (11). Trata-se de um ECR de fase 2, multicêntrico, duplo cego, aberto, controlado por placebo (4:1) que incluiu 140 pacientes, maiores de 14 anos, clinicamente estáveis (com volume expiratório forçado no primeiro segundo ou VEF1 superior a 40%) e homozigotos para a mutação F508D. O desfecho primário foi alteração de VEF1 e os desfechos secundários foram alterações na concentração de sódio no suor, mudança de peso e qualidade de vida associada à saúde. Após 16 semanas de seguimento, não foi verificada alterações estatisticamente significativas de qualidade de vida ou mudanças na função pulmonar (alteração relativa ou absoluta de VEF1) (1,7%; IC95% -0,6 - 4,1; P=0,15) na comparação entre ivacaftor e placebo. A frequência de ocorrência de efeitos adversos foi similar entre os grupos placebo e ivacaftor (89,3 vs. 87,5%, respectivamente). Entre eles, exacerbações pulmonares e tosse foram as mais frequentemente referidas.

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, presente no caso em tela. Dos 13 estudos inicialmente incluídos, 7 avaliaram o uso de potencializadores em monoterapia (totalizando 317 pacientes). 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 corretores 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 (18), ENVISION (19), KONNECTION (20), KONDUCT (21) - 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.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

## Conclusão

---

**Tecnologia:** IVACAFTOR

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Os estudos que avaliaram Ivacaftor em monoterapia não demonstrou efeitos clinicamente importantes em pessoas com FC que têm duas cópias da mutação F508del. Mesmo avaliando um desfecho substituto (VEF1) não houve demonstração de benefício. Se considerada a dificuldade de implementação de estudos de forte grau de evidência em doenças raras e expandir-se a busca a outras mutações, mais estudadas, encontrar-se-á ECR com graves limitações, fato reiterado por instituições de renome nacional e internacional. Um segundo ponto a ser levado em consideração é que, apesar da indisponibilidade de uma estimativa de razão de custo-efetividade incremental na realidade brasileira, o altíssimo custo anual de tratamento associado a um benefício marginal e mesmo questionável apontam para uma razão incremental muito superior aos limiares discutidos na literatura. 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. 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.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:**

1. <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>
2. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 2;8:CD010966.
3. [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;](#)
4. [Katkin JP. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. Cyst Fibros. :37.](#)
5. [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.](#)
6. [Filbrun AG, Lahiri T, Ren CL. Handbook of cystic fibrosis. Springer; 2016.](#)
7. [Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. Ann Hum Genet. 2003;67\(5\):471–85.](#)
8. [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.](#)
9. [Cystica 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>
10. [Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr. 1998;132\(4\):589–95.](#)
  11. [CONITEC. Alertas de monitoramento de horizonte tecnológico em saúde: Ivacaftor \(Kalydeco®\) para fibrose cística. \[Internet\]. 2017 \[citado 1o de março de 2020\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Radar/Alerta4\\\_Ivacaftor\\\_Junho2017.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Radar/Alerta4\_Ivacaftor\_Junho2017.pdf\)](#)
  12. [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/s-etembro/05/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-da-Fibrose-CisticaManifestacoes-Pulmonares-e-Insuficiencia-Pancreatica-05-09-2017.pdf>](#)
  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. [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: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\\_complete\\\_Kalydeco\\\_March-25-13\\\_e.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\_complete\_Kalydeco\_March-25-13\_e.pdf\)](#)
  15. [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: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\\_complete\\\_SR0379\\\_Kalydeco\\\_Dec-23-14.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\_complete\_SR0379\_Kalydeco\_Dec-23-14.pdf\)](#)
  16. [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: \[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1879/ivacaftor\\\_granules\\\_kalydeco\\\_final\\\_april\\\_2016\\\_for\\\_website.pdf\]\(https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1879/ivacaftor\_granules\_kalydeco\_final\_april\_2016\_for\_website.pdf\)](#)

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

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** Paciente feminina, de 39 anos de idade, é portadora de fibrose cística diagnosticada por meio de teste de suor e de pesquisa genética (portadora das mutações F508del e D1152H). Atualmente, encontra-se em tratamento pleno com alfadornase, azitromicina, nebulização hipertônica, colistimetato e tobramicina inalatórios intercalados (tratamento pleno para doença). Em função da fibrose cística, apresenta acometimento pulmonar extenso e grave com perda importante da função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo, VEF1, de 34% do previsto) e já precisou ser submetida a cirurgia para ressecção de parte do pulmão (lobectomia do lobo médio e inferior direitos). Além disso, nos laudos juntado ao processo é informado que a paciente vem apresentando progressão da doença a despeito do tratamento realizado, com perda da função pulmonar progressiva e maior número de exacerbações infecciosas graves.

A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara (1), embora seja a doença genética autossômica dominante mais frequente entre caucasianos (2). Nos Estados Unidos, sabe-se que acomete 1 a cada 2.000 a 3.000 nascidos vivos (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 (presente no caso em tela) 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).