

Nota Técnica 59553

Data de conclusão: 31/12/2021 00:31:00

Paciente

Idade: 25 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Dois Lajeados/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 59553

CID: E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares

Diagnóstico: Fibrose cística com manifestações pulmonares e Fibrose cística com outras manifestações

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: elexacaftor

Via de administração: VO

Posologia: Dose pela manhã: 2 comprimidos de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50mg e ivacaftor 75 mg.

Dose pela noite: 1 comprimido de ivacaftor 150 mg.

As doses da manhã e da noite devem ser ingeridas com intervalo de 12/12 horas, com alimentação gordurosa.

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: elexacaftor

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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: elexacaftor

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: elexacaftor

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: elexacaftor

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 de classe II, como a F508del em homozigose, apresentada pelo caso em tela (11,12).

Foram encontrados três ensaios clínicos de fase III 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 (13,14,15). Em sua maioria, são estudos 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 II (16) 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) (17). 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 mudança 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 - 12,5) quando comparado com a terapia dupla às 4 semanas. 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora na qualidade de vida e parâmetro espirométrico VEF1 em pacientes com 12 anos ou mais e diagnóstico de fibrose cística com mutação no gene F508del e VEF1 entre 40 e 90% do previsto

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

Conclusão

Tecnologia: elexacaftor

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, apesar de promissoras, são provenientes de estudos que avaliaram seu uso em pacientes com reserva funcional superior àquela apresentada pelo caso em tela, não permitindo sua extrapolação direta. Em outras palavras, não existe evidência de que o tratamento pleiteado modifique a história natural da doença em pacientes com diagnóstico de fibrose cística, mutação no gene F508del e VEF1 abaixo de 40% do previsto (o caso em tela teve VEF1 aferido em 26% do previsto). Além disso, há dúvidas se o benefício observado nestes estudos representa aumento na sobrevida destes pacientes e, ainda, se este se mantém em longo prazo, sendo necessário aguardar pelos resultados do ensaio clínico de fase III que encontra-se em andamento para que se tenha uma resposta.

Soma-se, 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.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 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. Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry: Annual Report, 2017. 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. 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). 2017. Disponível em:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-da-Fibrose-Cistica-Manifestacoes-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. Novembro de 2020. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203>

Relatorio_Lumacaftor_Ivacaftor_para_Fibrose_Cistica_579.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. 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>

19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor. Março de 2021. Disponível em:

<https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>

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 ser portadora de fibrose cística com manifestações pulmonares e gastrointestinais/pancreáticas, com diagnóstico em maio de 2000. Em análise genética apresenta mutação F508del em

homozigose. A paciente realiza acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, a despeito do tratamento e acompanhamento otimizados, apresentou progressão da doença com internações hospitalares frequentes. Desde 2018, vem utilizando associação medicamentosa com lumacaftor e ivacaftor com melhora inicial e estabilização posterior do quadro clínico, funcional e tomográfico pulmonar. Entretanto, desde o final de 2019, houve piora clínica e funcional pulmonar sendo que na última avaliação, realizada em janeiro de 2021, o principal parâmetro funcional da espirometria (volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF1) atingiu 26% do previsto, sendo a paciente listada para transplante pulmonar. Neste contexto é pleiteado o tratamento com a associação de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor.

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).