

Nota Técnica 66525

Data de conclusão: 03/03/2022 14:19:23

Paciente

Idade: 30 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: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 66525

CID: E84 - Fibrose cística

Diagnóstico: Fibrose cística, e Fibrose cística com outras manifestações.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, laudo de espirometria, documentos de prontuário médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor

Via de administração: VO

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

Dose pela noite: 1 comprimido de ivacaftor 150 mg.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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, tezacaftor e ivacaftor

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento de suporte que conferem suporte nutricional, melhoram o clearance das vias aéreas e tratam manifestações clínicas da doença, como infecções pulmonares (10). Está também disponível o transplante pulmonar.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 129.354,40

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor

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). Todos eles foram 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 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. 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 observou-se HR 0,37 (IC95% 0,25 a 0,55; P<0,001) ao comparar com o grupo que recebeu placebo. 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, temos uma razão de riscos de 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. 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), não é possível atribuir os resultados alcançados pelo grupo tratado ao medicamento pleiteado, diretamente. Contudo, 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. 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 a relatos de casos e séries de casos, apenas (18).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora na qualidade de vida, no tempo até a primeira exacerbação e no 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, tezacaftor e 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. As evidências disponíveis até o momento são promissoras e mostram importante controle das exacerbações agudas, além de queda na taxa de progressão do parâmetro espirométrico VEF1. Contudo, restam incertezas se o benefício observado nestes estudos representa aumento na sobrevida destes pacientes e, ainda, se este se mantém em longo prazo, motivo que levaram a agência britânica a propor estratégia de acompanhamento dos pacientes em uso para, apenas após 4 anos de acompanhamento, decidir pela sua incorporação, ou não, ao rol de medicamentos recomendados; bem como foi justificativa da agência brasileira quando optou pela recomendação de não incorporação da terapia dupla ao SUS.

Também é importante salientar que se trata de um medicamento que não está aprovado pela ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos não foram avaliados pelo nosso órgão regulador.

Por fim, o custo de um ano de tratamento está estimado em, aproximadamente, 1,5 milhão de reais, imprimindo uma razão incremental de custo-efetividade provavelmente superior àquela calculada pela CONITEC para a terapia dupla em relação ao tratamento padrão, estimada em

R\$ 2,2 milhões por ano de vida ganho ajustado por qualidade, cifra expressiva e notoriamente superior ao limiar de 3 PIB per capita por ano de vida ganho, sugerido pela OMS como valor máximo que um sistema de saúde poderia arcar. Ainda que considerando ajustes propostos na literatura (22, 23, 24) para aumento do valor de disposição a pagar em cenários de doenças raras, a RCEI estimada, mesmo que para a terapia dupla, ainda apresenta-se como muito alta para o contexto nacional.

Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode 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

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-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. 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. 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.
19. 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>
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. Lumacaftor-ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation [TA398]. Julho de 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398/chapter/3-Evidence#cost-effectiveness>.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor. Disponível em: <https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>
22. Berdud, M., Drummond, M. & Towse, A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Eff Resour Alloc* 18, 31 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00223-x>.
23. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007 Winter;23(1):36-42.
24. House of Commons Library Debate Pack Number CDP-2019-0022, 12 March 2019. NICE appraisals of rare diseases.

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 diagnóstico aos 5 anos de idade. Apresenta mutação F508del em dois alelos e clinicamente apresenta manifestações pulmonares e gastrintestinais/pancreáticas/hepáticas graves. Vem em acompanhamento no programa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com ótima adesão ao tratamento com equipe multidisciplinar. Apesar disso, vem apresentando progressão da doença com piora da função pulmonar e infecções pulmonares com necessidade de internações hospitalares recorrentes e atualmente apresenta volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) de 31% do previsto. Neste contexto é pleiteado o tratamento com a associação de fármacos 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, 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).

Não existe cura para FC ou terapia que comprovadamente interrompa sua progressão permitindo que o paciente viva uma vida dita normal. 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) 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).