Nota Técnica 69833

Data de conclusão: 25/03/2022 17:15:35

Paciente

Idade: 19 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Paraíso do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Cachoeira do Sul

Tecnologia 69833

CID: E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares

Diagnóstico: Fibrose cística com manifestações pulmonares

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e exames complementares

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor

Via de administração: VO

Posologia: Elexacaftor 100mg/Tezacaftor 50mg/Ivacaftor 75mg + Ivacaftor 150mg, tomar 2 comprimidos de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor pela manhã e 1 comprimido de Ivacaftor à noite, uso contínuo

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/Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor

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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor + 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/Ivacaftor + 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 do gene F508del (13).

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 (14,15,16). 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 (17) 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) (18). 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 (14), 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 (18).

Além dos ensaios clínicos supracitados, um conjunto de outros estudos ditos observacionais foram publicados. Um desses estudos, publicado por Burgel e colaboradores em 2021 (19), avaliou especificamente o uso da terapia tripla em pacientes com doença avançada: o estudo acompanhou 245 pacientes com VEF1 < 40 (intervalo interquartil 24 a 34), e observou um aumento absoluto médio no VEF1 de 15,1 (IC95% 13,8 a 16,4; P<0,0001). Além disso, também foi observada redução no número de pacientes que necessitaram de oxigênio a longo prazo, de ventilação não invasiva e de alimentação por sonda enteral em 50%, 30% e 50%, respectivamente (P <0,01). Ainda, os autores afirmam que o uso da terapia reduziu a necessidade de transplante pulmonar, pois embora 16 pacientes estivessem na lista de espera para transplante e 37 estivessem em avaliação para transplante no início do tratamento, ao final do seguimento do estudo apenas cinco pacientes ainda estavam aguardando o transplante. 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), estudos observacionais são limitados na determinação de causalidade, e não é possível atribuir os resultados alcançados exclusivamente e diretamente aos fármacos em estudo. Kurk e colaboradores, em carta comentando os resultados deste estudo (20), afirmaram que é preciso cautela nas expectativas em relação à terapia, e os dados dos ECRs demonstravam que nem todos os pacientes teriam resultados tão marcantes quanto os descritos na coorte apresentada; seria, portanto, fundamental que se continuasse a oferecer aos pacientes acesso precoce a discussões sobre transplante pulmonar e sobre cuidados paliativos.

Quanto aos efeitos adversos da terapia, 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 (21). 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 apenas a relatos de casos e séries de casos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora na qualidade de vida, redução na incidência de exacerbações, e melhora do parâmetro espirométrico VEF1, em pacientes com 12 anos ou mais e diagnóstico de fibrose cística com mutação no gene F508del.

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

Conclusão

Tecnologia: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A fibrose cística representa uma condição rara, de importante morbimortalidade com tratamento baseado no manejo dos sintomas. Embora atualmente nenhuma terapêutica seja considerada curativa, 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 melhora no parâmetro

expiratório VEF1. Contudo, restam incertezas se o benefício observado nestes estudos se mantém em longo prazo e, ainda, se representa aumento na sobrevida destes pacientes. Essa incerteza nos desfechos duros de longo prazo embasou decisão da agência britânica de avaliação de tecnologias (NICE), que acordou com fabricantes uma estratégia de acompanhamento dos pacientes em uso da terapia para, apenas após 4 anos de acompanhamento, decidir pela sua incorporação, ou não, ao rol de medicamentos recomendados.

Cabe salientar também que se trata de medicamento que não está aprovado pela ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos não foram avaliados pelo nosso órgão regulador.

Por fim, e principal razão para o presente parecer desfavorável, cabem considerações de custo-efetividade. O custo de um ano de tratamento está estimado em, aproximadamente, 2 milhões de reais; embora não existem avaliações econômicas específicas para o cenário brasileiro, é bastante razoável supor que a razão de custo-efetividade incremental do fármaco extrapola em muito um limiar de disposição a pagar adequado para a realidade brasileira, mesmo que considerado o limite superior recomendado pela OMS (de 3 vezes o PIB per capita por ano de vida ganho ajustado à qualidade de vida) ou considerando ajustes propostos na literatura para aumento do valor de disposição a pagar em cenários de doenças raras (25,26,27). Embasam essa afirmação tanto as análises econômicas nacionais prévias de terapias com fármacos que atuam como moduladores da CFTR, como a recém publicada avaliação da agência canadense, que estimou ser necessário redução de cerca de 90% do preço da terapia para que a mesma atingisse um perfil favorável de custo-efetividade, como ainda as análises prévias realizadas pela agência de avaliação de tecnologias inglesa. Mesmo se considerado o produto argentino, cujo ano de tratamento está estimado em, aproximadamente R\$ 600.000,00, ainda trata-se de produto de alto impacto orçamentário.

Assim, em vista do seu perfil desfavorável de custo-efetividade, e do importante impacto orçamentário (mesmo uma decisão isolada como a que se aprecia), é que se justifica o parecer desfavorável descrito nesta nota técnica, prezando pela destinação adequada de recursos públicos, 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). Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_Lumacaftor_Ivacaftor_para_Fibrose_Cistica_579.pdf

12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Lumacaftor/Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística homocigótica para a mutação F508del.

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Burgel, Pierre-Régis et al. "Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-

Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease.” American journal of respiratory and critical care medicine vol. 204,1 (2021): 64-73. doi:10.1164/rccm.202011-4153OC

20. Kuek, Stephanie L et al. “Optimism with Caution: Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Advanced Pulmonary Disease.” American journal of respiratory and critical care medicine vol. 204,3 (2021): 371-372. doi:10.1164/rccm.202103-0682LE

21. 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.

22. 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>

23. 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>.

24. CADTH Reimbursement Recommendation. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Ivacaftor (Trikafta), Treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 12 years and older who have at least 1 F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. Available at <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0673%20Trikafta%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Revised.pdf>

25. 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>.

26. 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. doi: 10.1017/S0266462307051550. PMID: 17234015.

27. 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, hoje com 17 anos de idade, apresenta laudo médico atestando diagnóstico de fibrose cística, estabelecido aos dois anos de idade, quando apresentou quadro de doença pulmonar crônica e insuficiência pancreática exócrina. À época, também foram realizados testes de suor e pesquisa genética, que demonstrou mutação homocigota no gene F508del, em dois alelos. Apesar do tratamento otimizado, a doença pulmonar vem apresentando progressão, com perda funcional pulmonar e maior número de exacerbações infecciosas. Laudo reporta também que a paciente tem volume expiratório no primeiro segundo (VEF1) aferido em 32% do previsto para sexo e idade, e em 37% quando em uso de broncodilatador. Em 2017 iniciou tratamento com lumacaftor associado ao ivacaftor, quando apresentava VEF1 de 46,1%; em 2019, quando o tratamento foi interrompido, a parte apresentava VEF1 de 48,1%. Nesse contexto, foi prescrito uso de terapia tripla com elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, tecnologia pleiteada em processo, com o objetivo de melhora da função pulmonar, uma vez que valores de VEF1 iguais ou inferiores à 30% têm indicação de avaliação para transplante pulmonar.

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).