

Nota Técnica 99241

Data de conclusão: 06/10/2022 13:54:43

Paciente

Idade: 15 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cerro Grande 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: 1a Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 99241

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ACETILCISTEÍNA

Via de administração: VO

Posologia: acetilcisteína 100 mg/ml. Diluir 1 ampola em 3mL de soro fisiológico e realizar nebulização nas segundas, quartas e sextas-feiras

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: ACETILCISTEÍNA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: está disponível a alfadornase, indicada como agente mucolítico no tratamento da fibrose cística conforme PCDT. Também estão disponíveis o ivacaftor, a pancreatina e a tobramicina

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ACETILCISTEÍNA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ACETILCISTEÍNA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ACETILCISTEÍNA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A acetilcisteína é um derivado do tiol que possui ações mucolíticas, quebrando a estrutura em gel do muco através da dissolução das proteínas compostas por mucina presentes no muco. A acetilcisteína possui ação mucolítica in vitro, reduzindo a elasticidade e a viscosidade do muco das vias respiratórias (12). O medicamento é utilizado predominantemente como antídoto na intoxicação de acetaminofeno (paracetamol) (13).

Há revisões sistemáticas com meta-análise avaliando a eficácia da acetilcisteína na FC. Revisão sistemática realizada em 1999 incluiu 23 estudos - a maioria destes de desenho observacional - incluindo 3 ensaios clínicos randomizados utilizando a formulação inalatória e 6 avaliando a formulação oral. Não houve diferenças nos parâmetros de função pulmonar nos pacientes que fizeram uso de acetilcisteína, independentemente da formulação (14).

Revisão publicada em 2013 analisou 8 estudos avaliando o uso de derivados do tiol na FC, totalizando 234 participantes. Três avaliaram o uso de derivados do tiol por via inalatória e cinco por via oral. Devido à heterogeneidade entre estudos, não foi possível realizar meta-análise. Os grupos comparadores dos ensaios que utilizaram a formulação inalatória fizeram uso de solução salina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam acetilcisteína e aqueles que receberam placebo em todos os desfechos analisados: função pulmonar (FEV1 e CVF), necessidade de antibioticoterapia, número de dias de internação por exacerbação respiratória, aquisição de novos patógenos respiratórios, distância de caminhada em 6 minutos, mudança nas características do escarro (frequência da tosse, volume e coloração do escarro) e marcadores inflamatórios (contagem de leucócitos, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação). Tais achados foram consistentes entre formulações orais e inalatórias dos derivados do tiol (12).

Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, no momento de criação desta nota e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando os custos de um ano de uso.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade ou de custo-utilidade avaliando esta medicação para a condição em tela. Não há parecer das agências internacionais Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) e National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não há evidências de efeito benéfico da tecnologia pleiteada para o caso em tela.

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

Conclusão

Tecnologia: ACETILCISTEÍNA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Em revisões sistemáticas, não foi encontrada evidência de benefício da acetilcisteína em inúmeros desfechos clínicos de pacientes com esta condição. O medicamento não consta em diretrizes nacionais e internacionais para a condição em tela. Ainda, está disponível na rede pública agente mucolítico indicado em PCDT para a condição em tela, a alfadornase.

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). 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf

11. 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.

12. Tam J, Nash EF, Ratjen F, Tullis E, Stephenson A. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(7):CD007168. Published 2013 Jul 12. doi:10.1002/14651858.CD007168.pub3

13. Acetylcysteine: Drug information. Up to Date [Internet]. Acessado em 19 de setembro de 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acetylcysteine-drug-information>

14. Brand, Y. D., PLP. (1999). Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. Acta Paediatrica, 88(1), 38–41. doi:10.1080/08035259950170574

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 14 anos de idade com diagnóstico de fibrose cística (Evento 1, OUT2, Página 5). Em outro laudo anexo, encaminhado para aquisição de outro medicamento, há relato de diagnóstico de “provável discinesia ciliar” (Evento 1, OUT2, Página 6). Não foram anexados laudos com exames confirmatórios da doença. Nesse contexto, foi pleiteada acetilcisteína.

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 [\(8\)](#).

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 [\(10\)](#). Há ainda os moduladores do gene CFTR, utilizados para pacientes com mutações genéticas específicas: o Ivacaftor 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 [\(11\)](#). O ivacaftor foi incorporado na rede pública para pacientes com as mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R [\(10\)](#).