

NOTA TÉCNICA 7384/7389

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 1ª Vara Cível, Criminal e da Infância e da Juventude

COMARCA: Monte Carmelo

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 11 anos

PEDIDO DA AÇÃO: TRIKAFTA

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E840

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de fibrose cística.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG- 038801

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.000 7384/7389

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

01. Existe algum fármaco com o mesmo princípio ativo fornecido pelo SUS?
02. Existe alguma evidência científica de que o fármaco solicitado apresente resultado superior aos fornecidos pelo SUS?
03. Sendo afirmativa a resposta acima, o quadro apresentado pelo autor subsidia a indicação?
04. Informar acerca da eficácia do medicamento: TRIKAFTA (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 100/50/75 + 150mg) no tratamento da doença: Fibrose cística com mutação genética DELTAF 508.

III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS:

RELATORIO MEDICO

ATESTO PARA OS DEVIDOS FINS QUE A PACIENTE ACIMA É PORTADORA DE FIBROSE CÍSTICA COM MUTAÇÃO GENÉTICA DELTAF 508 E POR ESSE MOTIVO É ELEGÍVEL PARA O MEDICAMENTO TRIKAFTA . ESSA MEDICAÇÃO, NO MOMENTO, É A ÚNICA QUE CONSEGUE EFETIVAMENTE TRATAR A FIBROSE CÍSTICA AGINDO NO FUNCIONAMENTO DA PROTEÍNA CFTR CAUSADORA DA DOENÇA EM QUESTÃO .

COMO ESTA MEDICAÇÃO JÁ ESTÁ APROVADA PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA SER DISTRIBUIDA PELO SUS VIA SECRETARIA REGIONAL DE SAÚDE , JÁ PREENCHEMOS NESTE CENTRO OS PAPÉIS PARA QUE A PACIENTE TENHA ACESSO A MEDICAÇÃO O MAIS RÁPIDO POSSÍVEL , VISTO OS BENEFÍCIOS REAIS E EFETIVOS DA MEDICAÇÃO PARA O CONTROLE DA DOENÇA .

Fibrose Cística:

A fibrose cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum entre as populações de descendência norte-europeia, com uma frequência de 1 em 2.000 a 3.000 nascidos vivos. A sobrevida média prevista para pacientes com FC nos Estados Unidos foi de 47,4 anos para aqueles nascidos em 2018, de acordo com o Cystic Fibrosis Foundation 2018 Registry Report. Esses números não levam em consideração o impacto potencial de novas drogas moduladoras do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), que agora estão amplamente em uso. A FC é causada por mutações na proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), um canal de cloreto complexo e proteína reguladora encontrada em todos os tecidos exócrinos. A proteína CFTR controla o fluxo adequado de água e cloreto para dentro e fora das células que revestem os pulmões e outros órgãos. Em pessoas com FC, as mutações no gene CFTR causam a produção de uma proteína defeituosa ou na ausência de produção tal situação leva ao acúmulo de muco espesso e viscoso, que pode acarretar infecções nos pulmões, lesões Elexacaftor tezacaftor ivacaftor Vertex Pharmaceutical Trikafta 100mg/50mg/75mg x 84 comprimidos US\$ 26.179,49 no pâncreas e problemas em outros órgãos do corpo. Em pessoas com determinadas mutações, os moduladores da CFTR ajudam a proteína defeituosa a se mover pela superfície da célula e funcionar corretamente. Para alguns, o

problema está apenas na superfície celular, onde a proteína defeituosa impede o fluxo de água e cloreto. O diagnóstico de FC é baseado na descoberta de anormalidades genéticas e / ou funcionais do gene CFTR. A forma clássica ou típica de FC é diagnosticada se um paciente demonstra doença clínica em um ou mais sistemas de órgãos e tem cloreto no suor elevado (≥ 60 mmol / L). Os pacientes ainda podem ser diagnosticados com FC se atenderem aos critérios genéticos ou funcionais para o diagnóstico, incluindo duas cópias de uma mutação causadora da doença no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) em cada alelo parental ou diferença de potencial nasal anormal (NPD). O paciente típico com FC desenvolve doença multissistêmica envolvendo vários ou todos esses órgãos. Os sinais e sintomas de apresentação usuais incluem infecção pulmonar persistente, insuficiência pancreática e níveis elevados de cloreto no suor. No entanto, muitos pacientes demonstram sintomas leves ou atípicos. As manifestações respiratórias típicas da FC incluem tosse produtiva persistente, hiperinsuflação dos campos pulmonares na radiografia de tórax e testes de função pulmonar consistentes com doença obstrutiva das vias aéreas. O início dos sintomas clínicos varia amplamente devido às diferenças no genótipo CFTR e outros fatores individuais, mas as anormalidades da função pulmonar geralmente são detectáveis mesmo na ausência de sintomas. Conforme a doença progride, os pacientes desenvolvem bronquite crônica com organismos típicos. As infecções repetidas, com agregação de células inflamatórias e liberação de seu conteúdo, causam danos às paredes brônquicas, com perda do suporte cartilaginoso e do tônus muscular, podendo levar à bronquiectasia. A progressão da doença inclui exacerbações agudas com tosse, taquipneia, dispneia, aumento da produção de expectoração, mal-estar, anorexia e perda de peso. Esses eventos agudos estão associados à perda aguda e

transitória da função pulmonar, que melhora com o tratamento, mas que leva à perda permanente da função pulmonar ao longo do tempo. O baqueteamento digital é frequentemente observado em pacientes com doença moderada a avançada. A infecção transitória das vias aéreas por bactérias patogênicas geralmente ocorre no início da vida. Eventualmente, ao longo dos anos e variando amplamente entre os indivíduos, a infecção crônica das vias aéreas por *Staphylococcus aureus* ou bactérias gram-negativas é estabelecida, geralmente com evidências radiográficas de bronquiectasia. *S. aureus* e *Haemophilus influenzae* não tipável são patógenos comuns durante a primeira infância, mas *Pseudomonas aeruginosa* acaba sendo isolada das secreções respiratórias da maioria dos pacientes. *S. aureus*, e particularmente as variantes de crescimento lento ou "pequenas colônias", continuam a causar morbidade significativa em crianças mais velhas e adultos com FC. Outros micróbios aos quais os pacientes com FC parecem suscetíveis à colonização e infecção incluem *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, complexo *Burkholderia cepacia*, micobactérias não tuberculosas (especialmente complexo *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium abscessus*) e o fungo filamentoso *Aspergillus fumigatus*. Essa predisposição à infecção por *P. aeruginosa* pode ser em parte devido à eliminação deficiente induzida diretamente por um defeito no CFTR.

3.2. Sobre o tratamento usual da FC:

Não existe cura para FC, de forma que as opções terapêuticas buscam aliviar sintomas e reduzir complicações. 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. A dificuldade de limpar as secreções purulentas das vias aéreas é uma queixa universal entre os pacientes com FC que têm doença pulmonar moderada a grave. A análise química do escarro da FC mostrou que sua alta viscosidade é causada pela interação de várias macromoléculas, incluindo glicoproteínas do muco, DNA desnaturado e polímeros de proteínas, como os filamentos de actina. A limpeza das vias aéreas é realizada por uma combinação de drogas inaladas para soltar e liquefazer o muco inspirado (dornase alfa [DNase] e / ou solução salina hipertônica), meios físicos para desalojar e ajudar o paciente a expectorar as secreções (manobras de respiração / tosse, oscilação expiratória dispositivos de pressão positiva [PEP], coletes percussivos), normalmente administrados em duas ou mais sessões diárias. É possível que o advento da terapia moduladora de CFTR reduza a utilidade dos agentes de desobstrução das vias aéreas inaladas. Para resolver essa questão, a Cystic Fibrosis Foundation (CFF) iniciou um estudo no qual os pacientes em terapia moduladora CFTR serão randomizados para interromper a DNase ou a solução salina hipertônica por seis semanas, após o que as consequências clínicas serão avaliadas. As diretrizes do CFF recomendam que a maioria dos pacientes com FC use tanto DNase quanto solução salina hipertônica, sem atribuir prioridade a um sobre o outro.

3.3. Sobre a medicação Trikafta®: Moduladores CFTR são uma nova classe de drogas que atuam melhorando a produção, processamento intracelular e / ou função da proteína CFTR defeituosa. Todos os pacientes com FC devem ser submetidos à genotipagem CFTR para determinar se carregam uma mutação que os tornam elegíveis para terapia com modulador CFTR, que inclui F508del e muitas outras mutações. As terapias baseadas nos moduladores da CFTR (proteína

reguladora do canal que atravessa a membrana celular) corrigem a proteína defeituosa produzida pelo gene CFTR na Fibrose Cística. Uma vez que diferentes mutações causam defeitos diversos na proteína, os medicamentos desenvolvidos até o momento são eficazes apenas para pessoas com mutações específicas. Hoje, há quatro moduladores da CFTR para pessoas com determinadas mutações CFTR: Kalydeco® (ivacaftor), Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor), Symdeko® (tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor) e Trikafta™ (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). A combinação de drogas Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor foi avaliada em um estudo aberto de 24 semanas em 66 crianças de 6 a 11 anos de idade que eram homozigotas para F508del ou heterozigotas para F508del com uma segunda mutação de função mínima. O perfil de segurança e a farmacocinética foram semelhantes aos de indivíduos mais velhos, e os pacientes apresentaram melhora na função pulmonar (mudança no VEF1, 10,2 pontos percentuais; IC 95% 7,9-12,6), sintomas respiratórios, cloreto de suor e peso corporal. Com base neste estudo, o Food and Drug Administration dos EUA aprovou este medicamento para crianças ≥ 6 anos com FC e genótipos elegíveis. A terapia de combinação tripla foi aprovada nos Estados Unidos em 2019 e em 2020 na Inglaterra e na União Europeia. Em ensaios clínicos envolvendo pacientes com uma ampla gama de genótipos de FC, os moduladores CFTR mostraram melhorar o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1), a qualidade de vida relacionada aos sintomas (QV) e reduzir as exacerbações pulmonares agudas. Se um paciente tiver um genótipo elegível para mais de uma terapia, sugere-se iniciar o regime que tem o maior número de moduladores aprovados para a faixa etária do paciente (ou seja, terapia tripla > terapia dupla > monoterapia). Elexacaftor foi identificado pela mesma estratégia de triagem de alto rendimento que identificou outros moduladores CFTR. Elexacaftor, em combinação com

tezacaftor-ivacaftor, aumentou o nível de transporte de cloreto em células epiteliais brônquicas humanas heterozigotas para F508del para aproximadamente 50% do normal e ainda mais alto em células homozigóticas F508del. Uma correção de 50% é aproximadamente o mesmo nível que foi alcançado pelo ivacaftor em células que expressam a mutação G551D. Um ensaio randomizado controlado por placebo envolveu 403 indivíduos com idade ≥ 12 anos, que eram heterozigotos para F508del e tinham uma segunda mutação que não produzia proteína CFTR ou uma proteína que não respondia ao ivacaftor ou tezacaftor-ivactor. Em comparação com o placebo, a terapia de combinação tripla com elexacaftor-tezacaftorivacaftor aumentou a porcentagem do volume expiratório forçado previsto em um segundo (VEF1) em 13,8 pontos (IC de 95% 12,1-15,4) após quatro semanas de tratamento (desfecho primário), e em 14,3 pontos (IC de 95% 12,7-15,8) após 24 semanas. O número de exacerbações pulmonares diminuiu 63% no grupo da droga ativa em comparação com o placebo, e o cloreto no suor diminuiu 41,8 mmol / L. Os sintomas respiratórios melhoraram significativamente no grupo tratado com terapia de combinação tripla, conforme medido por um questionário padronizado. Uma extensão aberta desses dois ensaios clínicos randomizados para pacientes homozigotos e heterozigotos demonstrou eficácia contínua durante 24 semanas adicionais de terapia. Estudo randomizado em mais de 250 heterozigotos F508del ≥ 12 anos de idade comparou terapia tripla (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) para controle ativo com qualquer terapia dupla (tezacaftor-ivacaftor em pacientes com genótipos de função residual F508del [n = 81]) ou monoterapia (ivacaftor) e em pacientes com genótipos com controle de F508del [n = 45]). A terapia tripla por oito semanas melhorou os sintomas respiratórios (mudança da linha de base +10,3 pontos em uma escala de 100 pontos em comparação com +1,6 pontos para o controle ativo; diferença entre os grupos 8,7

pontos [IC 95% 5,3-12,1]), bem como pulmonares (mudança da linha de base FEV1 3,7% versus 0,2% para o controle ativo; diferença entre os grupos 3,5% [IC 95% 2,2-4,7]) e cloreto do suor (mudança da linha de base -22,3 mmol / L versus +0,7 mmol / L para o ativo ao controle). Estudos in vitro em células geneticamente modificadas para expressar mutações raras do gene CFTR identificaram 177 mutações que respondiam ao elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. A combinação tripla de drogas aumentou o transporte de cloreto acima da linha de base em cada uma dessas mutações em pelo menos 10% do transporte medido em células normais. Um estudo observacional de 245 pacientes foi realizado com pacientes que apresentavam doença pulmonar avançada e utilizaram o tratamento com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor por um a três meses. O resultado demonstrou uma melhora acentuada da função pulmonar (aumento médio no VEF1 15,1); o número de pacientes que requeriam oxigenoterapia crônica diminuiu em 50% e o número dos que requeriam ventilação não invasiva diminuiu em 30%. O peso corporal médio aumentou 4,2 kg e o número de pacientes que requeriam alimentação enteral diminuiu 50%. Em 45 pacientes, a rápida melhora na função pulmonar foi suficiente para removê-los da consideração de transplante de pulmão durante o período de estudo. A segurança de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor em crianças mais jovens foi avaliada em um estudo aberto, com duração de 24 semanas, em crianças de 6 a 11 anos homozigotas para F508del ou heterozigotas para F508del com uma segunda mutação de função mínima (n = 66). O perfil de segurança e farmacocinética foram semelhantes aos de indivíduos mais velhos, e os pacientes experimentaram melhora no percentual previsto de VEF1 (10,2%; IC 95% 7,9-12,6), sintomas respiratórios, cloreto de suor e peso corporal. Com base neste estudo, a combinação de medicamentos foi aprovada para essa faixa etária em junho de 2021 pela FDA.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO

ESPERADO DA TECNOLOGIA: Atuar na diminuição da progressão da doença e da morbidade do requerente, reduzindo as exacerbações da FC, melhorando a qualidade de vida relacionada à saúde, função pulmonar e a saúde digestiva. Os estudos disponíveis não evidenciaram aumento na sobrevida global.

RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE

Trikafta (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) **incorporado ao SUS** (Sistema Único de Saúde) para o tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes a partir de 6 anos com pelo menos uma mutação F508del, sendo dispensado desde maio de 2024, após a incorporação oficial em setembro de 2023, e é acessível através de **prescrição médica e seguindo os critérios** do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC, sendo um avanço significativo para corrigir a proteína CFTR e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

IV – CONCLUSÃO

- ✓ O medicamento solicitado está disponível no SUS e bem indicado para caso em tela.

- ✓ De acordo com relatório médico apresenta a mutação F508 del

V – REFERÊNCIAS:

Portal da CONITEC - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística

VI – DATA: 16/12/2025

NATJUS TJMG