

NOTA TÉCNICA 4911**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** PRIMEIRA VARA CRIMINAL E DA INFÂNCIA E JUVENTUDE**COMARCA:** Nova Lima**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 15 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** ELEXACAFITOR 100 mg – na quantidade de 60 comprimidos ao mês, TEZACAFITOR 50 mg – na quantidade de 60 comprimidos ao mês, IVACAFITOR 75 mg – na quantidade de 60 comprimidos ao mês e IVACAFITOR 150 mg – na quantidade de 30 comprimidos ao mês**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** Fibrose cística**FINALIDADE/INDICAÇÃO:** Análise de tutela de urgência.**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004911**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Os medicamentos prescritos são indicados para o quadro clínico apresentado nos autos? Há urgência para utilização dos medicamentos solicitados? Há viabilidade para disponibilização pela parte ré? Os medicamentos requeridos são a única opção de tratamento para o paciente? Há outros fármacos ou tratamentos fornecidos pelo SUS para tratamento da moléstia com eficácia comprovada. Outras informações que possam demonstrar a eficácia e imprescindibilidade do medicamento na forma prescrita.

III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS:

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 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.

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.

Fibrose Cística PCDT da CONITEC (dados compilados)

Modulação da proteína CFTR O surgimento dos moduladores da proteína CFTR iniciou uma nova fase no tratamento da FC, uma vez que o defeito básico da doença passou a ser tratado. Diversos medicamentos atuam diretamente na proteína CFTR defeituosa, restaurando sua funcionalidade e são “mutação-específicos”, ou seja, indicados conforme a mutação do paciente. Os potencializadores aumentam a função da proteína CFTR expressa na membrana plasmática (mutações de classes III, IV e V) e os corretores agem nos defeitos da proteína não expressa na membrana da célula (mutações da classe II) 160–163 . O medicamento ivacaftor é um potencializador da proteína CFTR, facilitando o transporte de cloreto ao aumentar a probabilidade de abertura do canal, com efeito dependente da quantidade de proteína CFTR na superfície celular e de sua responsividade à ação do medicamento. Seu uso foi avaliado e recomendado pela Nota Técnica nº 4911/ 2023 NATJUS – TJMG

Conitec (Relatório de Recomendação nº 581 de dezembro de 2020) 164 e o ivacaftor foi incorporado ao SUS para tratamento de pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III): G55ID, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R165. A associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) foi avaliada e não recomendada pela Conitec por insuficiência de evidências clínicas e elevada razão de custoefetividade 166. **A associação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor é um produto modulador da proteína CFTR, onde o elexacaftor e o tezacaftor atuam como corretores e o ivacaftor como potencializador da proteína CFTR. Seu uso foi avaliado e recomendado pela Conitec para tratamento de pacientes acima de 6 anos com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR 167.** Na ocorrência de sobreposição de mutações (presença de alelo F508del com uma mutação Classe III), deve-se iniciar o tratamento com ivacaftor e, em caso de falha ao Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. Tratamento, interromper o tratamento e iniciar o uso da associação elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 168. Para fins de falha terapêutica, serão consideradas: piora da função pulmonar no primeiro mês de terapia ou redução de, pelo menos, 30 mmol/L na dosagem de cloretos no suor (cloridrômetro) e aumento do VEF1 igual ou maior a 5% do valor prévio nos primeiros 3 meses de tratamento).

IV – CONCLUSÃO:

- ✓ Existe PCDT no CONITEC para tratamento da Fibrose Cística onde a medicação solicitada está contemplada, dentro dos critérios do protocolo

- ✓ **O elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor é um produto modulador da proteína CFTR, onde o elexacaftor e o tezacaftor atuam como corretores e o ivacaftor como potencializador da proteína CFTR. Seu uso foi avaliado e recomendado pela Conitec para**

tratamento de pacientes acima de 6 anos com pelo menos uma
mutação F508del no gene CFTR 167

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ Portal CNJ

- ✓ Portal CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Fibrose Cística. Brasília, DF | fevereiro de 2024

VI – DATA: 20/10/2024

NATJUS TJMG